



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

Depresión postparto, los riesgos y su temprana detección

J. M. Ceriani Cernadas

Comentarios editoriales

Deficiencia de hierro, la injusta herencia

H. F. González

Estudio clínico-epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas bajas causadas por adenovirus en niños hospitalizados. Diecinueve años de vigilancia epidemiológica activa [Comentario]

M. Bruno

Artículos originales

Hierro y ácido fólico: natural, enriquecido, fortificado y suplementos. Análisis de las fuentes alimentarias en la Ciudad de Buenos Aires

M. E. Zapata, et al.

Calidad de vida relacionada con la salud en niños con cardiopatía congénita operados durante el primer año de vida

M. J. Saavedra, et al.

Hernia diafragmática congénita: predictores posnatales de mortalidad

G. L. Salas, et al.

Factores de riesgo asociados a mortalidad en recién nacidos con hernia diafragmática congénita

M. F. Galletti, et al.

Anemia y déficit de hierro en lactantes de 6 a 12 meses de la ciudad de Necochea: prevalencia y determinantes

N. Molina Favero, et al.

Estudio clínico-epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas bajas causadas por adenovirus en niños hospitalizados. Diecinueve años de vigilancia epidemiológica activa

J. Bakir, et al.

Implementación de un pase estructurado de pacientes entre profesionales en una institución privada de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

C. García Roig, et al.

Relación entre la gravedad de la infección por *Helicobacter pylori* y el índice de neutrófilos/linfocitos y el volumen plaquetario medio en niños

Y. Sahin, et al.

Comunicaciones breves

Estado actual del soporte neurológico crítico en pediatría en la Argentina

P. Neira, et al.

Encuesta sobre conocimiento, hábitos de prescripción y manejo de la fiebre en pediatras de un hospital pediátrico

N. D. Giglio, et al.

Artículos especiales

Campo magnético ambiental en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. Importancia de su verificación

J. Carvajal de la Osa, et al.

Políticas públicas basadas en evidencia científica: el caso de la seguridad vial infantil

V. Núñez-Samudio, et al.

Síndrome de Silver-Russell. Aspectos clínicos y etiopatológicos de una entidad ejemplo de impronta genómica

F. Cammarata-Scalisi, et al.

Actualizaciones

Microbiota perinatal: Revisión de su importancia en la salud del recién nacido

J. Uberos

Problemas gastrointestinales, nutricionales, endocrinológicos y de microbiota en el trastorno del espectro autista

N. Loyacono, et al.

Presentación de casos clínicos

Educación médica

Desafíos de la jefatura de residentes: dificultades y logros del desempeño del rol en un hospital universitario de comunidad

A. Eymann, et al.

Un comentario especial

La bronquiolitis en el año del COVID-19

M. S. Rodríguez

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Efecto del traumatismo obstétrico sobre el producto de la concepción

R. Kohan Y

Libros

Fisiología pediátrica aplicada a la clínica

J. B. Dartiguelongue

Cartas al editor

SUPLEMENTO 3

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Consenso: niños y mascotas

Comité Nacional de Prevención de Lesiones

Recomendación para disminuir el riesgo de colapso súbito e inesperado posnatal

A. Jenik, 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

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. Dioclécio Campos Júnior (Brasil)

Dr. José A. Castro-Rodríguez (Chile)

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

Dr. Pablo Justich (España)

Dra. Susan Niermeyer (EE. UU.)

Dr. Víctor Penchaszadeh (EE. UU.)

Dr. Alberto Roseto (Francia)

Dr. Máximo Vento (España)

Consejo Asesor

Dr. Enrique Abeyá Gilardón

Dr. Ramón Exeni

Dr. Horacio Repetto (†)

Dr. Carlos Wahren

Secretaría: Cecilia Marcos y Analía Lorena Cerracchio

Corrección de estilo: Jezabel Proverbio

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

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

Publicación bimestral.

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

Tirada de esta edición: 10 000 ejemplares.

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

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

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

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

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

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

Suscripciones: Anual individual (socios): \$ 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

- 154 Depresión postparto, los riesgos y su temprana detección**
José María Ceriani Cernadas

Comentarios editoriales

- 156 Deficiencia de hierro, la injusta herencia**
Horacio F. González
- 158 Estudio clínico-epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas bajas causadas por adenovirus en niños hospitalizados. Diecinueve años de vigilancia epidemiológica activa [Comentario]**
Miriam Bruno

Artículos originales

- 160 Hierro y ácido fólico: natural, enriquecido, fortificado y suplementos. Análisis de las fuentes alimentarias en la Ciudad de Buenos Aires**
María E. Zapata, Alicia Roviroso y Esteban Carmuega
- 166 Calidad de vida relacionada con la salud en niños con cardiopatía congénita operados durante el primer año de vida**
Melina J. Saavedra, Alfredo Eymann, Lucía Pérez, Julio Busaniche, Natalia Nápoli, Pablo Marantz y Julián Llera
- 173 Hernia diafragmática congénita: predictores posnatales de mortalidad**
Gisela L. Salas, Jessica C. Otaño, Claudia M. Cannizzaro, María T. Mazzucchelli y Gustavo S. Goldsmit
- 180 Factores de riesgo asociados a mortalidad en recién nacidos con hernia diafragmática congénita**
María F. Galletti, Carolina Giudice, Pablo H. Brenner Dik, Silvia Fernández Jonusas, Luisa Baldini y Gonzalo L. Mariani
- 187 Anemia y déficit de hierro en lactantes de 6 a 12 meses de la ciudad de Necochea: prevalencia y determinantes**
Nicolás Molina Favero y Vilma Rens
- 193 Estudio clínico-epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas bajas causadas por adenovirus en niños hospitalizados. Diecinueve años de vigilancia epidemiológica activa**
Julia Bakir, María del V. Juárez, María F. Lución, María S. Areso, Mariana Viegas, Alicia S. Mistchenko y Ángela Gentile
- e234 Implementación de un pase estructurado de pacientes entre profesionales en una institución privada de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires**
Cristian García Roig, María V. Viard, Ezequiel García Elorrio, Inés Suárez Anzorena y Facundo Jorro Barón
- e241 Relación entre la gravedad de la infección por *Helicobacter pylori* y el índice de neutrófilos/linfocitos y el volumen plaquetario medio en niños**
Yasin Sahin, Ozlem Gubur y Emine Tekingunduz
- Comunicaciones breves**
- 204 Estado actual del soporte neurológico crítico en pediatría en la Argentina**
Pablo Neira, Ezequiel Monteverde, Augusto Pérez, Gastón Morales y Luis Landry
- 209 Encuesta sobre conocimiento, hábitos de prescripción y manejo de la fiebre en pediatras de un hospital pediátrico**
Norberto D. Giglio, Natalia Talamona, Vanesa E. Castellano, Liliana Sabbaj y Ángela Gentile

Artículos especiales

- e246 Campo magnético ambiental en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. Importancia de su verificación**
Janet Carvajal de la Osa, Junior Santana González, Michael Herrera Galán, Alaén Sánchez Grau e Ignat Pérez Almirall
- e252 Políticas públicas basadas en evidencia científica: el caso de la seguridad vial infantil**
Virginia Núñez-Samudio e Iván Landires
- e258 Síndrome de Silver-Russell. Aspectos clínicos y etiopatológicos de una entidad ejemplo de impronta genómica**
Francisco Cammarata-Scalisi, Michele Callea, Frances Stock, Valentina Zambito, Ángela Sparago y Andrea Riccio

Actualizaciones

- e265 Microbiota perinatal: Revisión de su importancia en la salud del recién nacido**
José Uberos
- e271 Problemas gastrointestinales, nutricionales, endocrinológicos y de microbiota en el trastorno del espectro autista**
Nicolás Loyacono, María L. Sanz, María D. Gerbi, Luis M. Martínez, María L. Ferreira y Roberto Iermoli

Presentación de casos clínicos

e278-e347

Educación médica

- 217 Desafíos de la jefatura de residentes: dificultades y logros del desempeño del rol en un hospital universitario de comunidad**
Alfredo Eymann, Mariana N. Sánchez, Lucía Vázquez Tanoni, Fabiana Reboiras, Silvia Carrió, María A. Nardi y Marcelo Figari

Un comentario especial

- 222 La bronquiolitis en el año del COVID-19**
M. Susana Rodríguez

Artículos seleccionados

- e348 Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

- e351 Efecto del traumatismo obstétrico sobre el producto de la concepción**
Roberto Kohan Y

Libros

- e374 Fisiología pediátrica aplicada a la clínica**
Juan B. Dartiguelongue

Cartas al editor

e375-e378

SUPLEMENTO 3

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- S69 Consenso: niños y mascotas**
Comité Nacional de Prevención de Lesiones
- S107 Recomendación para disminuir el riesgo de colapso súbito e inesperado posnatal**
Alejandro Jenik, Manuel Rocca Rivarola, Estela Grad, Edith S. Machado Rea y Norma E. Rossato

Editorial (full text in e-version)

- 154 Postpartum depression: Risks and early detection**
José María Ceriani Cernadas

Editorial comments (full text in e-version)

- 156 Iron deficiency, an unfair inheritance**
Horacio F. González
- 158 Clinical and epidemiological study of acute lower respiratory tract infections caused by adenovirus in hospitalized children. Nineteen years of active epidemiological surveillance [Commentary]**
Miriam Bruno

Original articles (full text in e-version)

- 160 Iron and folic acid: natural, enriched, fortified, and supplements. Analysis of food sources in the Autonomous City of Buenos Aires**
María E. Zapata, Alicia Roviroso and Esteban Carmuega
- 166 Health related quality of life in children with congenital heart disease that undergo cardiac surgery during their first year of life**
Melina J. Saavedra, Alfredo Eymann, Lucía Pérez, Julio Busaniche, Natalia Nápoli, Pablo Marantz and Julián Llera
- 173 Congenital diaphragmatic hernia: postnatal predictors of mortality**
Gisela L. Salas, Jessica C. Otaño, Claudia M. Cannizzaro, María T. Mazzucchelli and Gustavo S. Goldsmit
- 180 Risk factors associated with mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia**
María F. Galletti, Carolina Giudice, Pablo H. Brenner Dik, Silvia Fernández Jonusas, Luisa Baldini and Gonzalo L. Mariani
- 187 Anemia and iron deficiency in infants aged 6-12 months in the city of Necochea: Prevalence and determinants**
Nicolás Molina Favero and Vilma Rens
- 193 Clinical and epidemiological study of acute lower respiratory tract infections caused by adenovirus in hospitalized children. Nineteen years of active epidemiological surveillance**
Julia Bakir, María del V. Juárez, María F. Lución, María S. Areso, Mariana Viegas, Alicia S. Mistchenko and Ángela Gentile

- e234 Implementation of a structured patient handoff between health care providers at a private facility in the Autonomous City of Buenos Aires**
Cristian García Roig, María V. Viard, Ezequiel García Elorrio, Inés Suárez Anzorena and Facundo Jorro Barón

- e241 Relationship between the severity of *Helicobacter pylori* infection and neutrophil and lymphocyte ratio and mean platelet volume in children**
Yasin Sahin, Ozlem Gubur and Emine Tekingunduz

Brief reports (full text in e-version)

- 204 Current status of pediatric neurocritical care in Argentina**
Pablo Neira, Ezequiel Monteverde, Augusto Pérez, Gastón Morales and Luis Landry
- 209 Survey on knowledge, prescription habits, and management of fever among pediatricians at a children's hospital**
Norberto D. Giglio, Natalia Talamona, Vanesa E. Castellano, Liliana Sabbaj and Ángela Gentile

Special articles (full text in e-version)

- e246 Environmental magnetic field in a Neonatal Intensive Care Unit. A relevant verification**
Janet Carvajal de la Osa, Junior Santana González, Michael Herrera Galán, Alael Sánchez Grau and Ignat Pérez Almirall
- e252 Public policies based on scientific evidence: child road safety**
Virginia Núñez-Samudio and Iván Landires
- e258 Silver-Russell syndrome. Clinical and etiopathological aspects of a model genomic imprinting entity**
Francisco Cammarata-Scalisi, Michele Callea, Frances Stock, Valentina Zambito, Ángela Sparago and Andrea Riccio

Reviews (full text in e-version)

- e265 Perinatal microbiota: review of its importance in newborn health**
José Ulberos
- e271 Gastrointestinal, nutritional, endocrine, and microbiota conditions in autism spectrum disorder**
Nicolás Loyacono, María L. Sanz, María D. Gerbi, Luis M. Martínez, María L. Ferreira and Roberto Iermoli

Case reports

e278-e347

Medical education (full text in e-version)

- 217 Challenges faced by chief residents: difficulties and achievements of this role in a community teaching hospital**
Alfredo Eymann, Mariana N. Sánchez, Lucía Vázquez Tanoni, Fabiana Reboiras, Silvia Carrió, María A. Nardi and Marcelo Figari

A special comment

- 222 Bronchiolitis in the year of COVID-19**
M. Susana Rodríguez

Selected papers from current literature

e348 Abstracts and commentaries

Archivos 75 years ago

- e351 Effect of obstetric trauma on the product of conception**
Roberto Kohan Y

Books

e374

Letters

e375-e378

SUPPLEMENT 3

Commissions, Committees and Working Groups

- S69 Consensus: children and pets**
National Committee on Injury Prevention
- S107 Guidance to reduce the risk of Sudden and Unexpected Postnatal Collapse**
Alejandro Jenik, Manuel Rocca Rivarola, Estela Grad, Edith S. Machado Rea and Norma E. Rossato

Depresión postparto, los riesgos y su temprana detección

Postpartum depression: Risks and early detection

La depresión postparto, también denominada depresión puerperal, es un problema frecuente en las madres durante el primer mes después del nacimiento, o a veces hasta un mayor tiempo. Los datos a nivel mundial señalan que su frecuencia oscila entre el 10 % y el 20 %, aunque puede ser mayor y alcanzar el 26 %, que ocurren en madres adolescentes, solteras, y más especialmente, en las que tienen una baja situación social, pobreza, desnutrición y escasa educación. Esta situación nos está mostrando que una de cada cuatro madres padecen este problema, aunque es posible que no tengan un trastorno grave.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-V) señala que el trastorno psiquiátrico depresivo de mayor importancia, es cuando los síntomas ya se pueden observar durante el embarazo, mientras que las que tienen un menor riesgo presentan una depresión postparto, que suele aparecer en las primeras semanas después del nacimiento.

La repercusión de este trastorno con depresión afecta especialmente al bienestar de la madre, aunque también puede tener escasos cuidados a su hijo desde los primeros días del nacimiento, en especial cuando la madre no ha podido amamantarlo, o no tuvo el deseo. También es algo frecuente que no haya podido acercarse a su hijo hablándole, que es lo que habitualmente hacen las madres. En ocasiones, su trastorno puede afectar al padre del bebé, y a otros miembros de la familia, aunque es posible que sea poco frecuente.

Asimismo, se han identificado grupos de riesgo en las madres, en especial cuando los trastornos ocurren durante el embarazo donde se observa que tienen una mayor vulnerabilidad. No obstante, la que existe con bastante mayor frecuencia, aparece en el primer mes, aunque también puede extenderse hasta los primeros tres meses después del parto. En estos períodos, es imprescindible que los médicos ayuden a las madres, antes y después del nacimiento, que estará a cargo de obstetras y pediatras, ya que las madres suelen conocerlos bien y confían en que pueden ayudarlas. Para lograr eso, los médicos en la consulta deben ser sensibles y escuchar lo más posible a las madres, y de esa forma podrían detectar algunos síntomas de este trastorno. Cuando eso ocurre en las consultas

posparto, ya sea con el obstetra o con el pediatra, será necesario que hagan una evaluación integral para que progresivamente puedan encontrar los dos síntomas más frecuentes, la depresión con un bajo estado de ánimo y la pérdida de interés en su bebé.

Las causas de la depresión posparto no están muy claras, pero los siguientes factores suelen asociarse con un mayor riesgo. Los trastornos que se pueden observar mayormente son: depresión en otro embarazo o en el postparto anterior, los síntomas que aparecen en la gestación actual, tristeza intensa, ansiedad, llanto frecuente, cambios de humor, irritabilidad, sensación de agobio, alteración del sueño, estrés por la ausencia del padre de su hijo durante el embarazo, ausencia de pareja luego del nacimiento y falta de apoyo de los familiares.

Los síntomas pueden ser similares a los de una depresión mayor, y también suelen incluir preocupaciones y temores acerca de ser madre. En esta situación, es adecuado decirles a las madres que es necesario que tengan un asesoramiento psicológico, que es lo que puede comenzar a mejorarlas en unas tres a cuatro semanas. Asimismo, cuando se observa que la depresión sigue persistiendo luego de los primeros meses, es común que los psiquiatras indiquen antidepresivos ya que pueden ser beneficiosos, y la mejoría aparece alrededor de los 30 días. También, puede ocurrir algo aún más grave, pero muy poco frecuente, denominado psicosis posparto o psicosis puerperal, que requiere un tratamiento psiquiátrico apenas se haya detectado. Asimismo, diversos estudios señalaron que el mayor riesgo ocurre cuando la depresión posparto se da en madres que tienen varios problemas pero principalmente, cuando la depresión ya estaba presente durante el embarazo, y no fue tratada.

También se ha observado que después del parto existe una rápida disminución del nivel de hormonas reproductivas, y probablemente eso puede contribuir a que ocurra la depresión en madres que son susceptibles. Es muy posible que los cambios hormonales aporten diversos factores que generan la depresión postparto.

Otros problemas relacionados con el embarazo, tal como un nacimiento prematuro (antes de las 34 semanas), o un bebé con algún

defecto congénito, pueden ser la causa de la depresión. También ocurre este trastorno cuando la inseguridad tiene una relación con el embarazo actual, como que no fue planeado o que la madre consideró realizar un aborto.

Hay algunas madres que no tiene depresión, pero manifiestan un sentimiento de tristeza o melancolía en los primeros 3 a 5 días luego del nacimiento. En esas ocasiones, los profesionales de enfermería, obstetras y neonatólogos, pueden decirles a esas madres que no deben preocuparse mucho, porque estos sentimientos suelen ir desapareciendo antes de las dos semanas. Aun así, es absolutamente necesario citarlas unos días después del alta, y de ser posible, en cada semana hasta el primer mes.

Por lo tanto, es adecuado enseñar a todas las madres a reconocer los síntomas de la depresión posparto, y preguntarles acerca de la presencia de los mismos, antes y después del parto. Con estas acciones, es muy probable que se logren obtener los mejores resultados posibles a través de una identificación temprana, y tratar la depresión posparto desde las primeras semanas.

Con los trastornos que hemos visto, es necesario que se realice una pesquisa sistemática de los síntomas durante el embarazo, y en especial continuar durante las primeras semanas posparto para detectar la depresión, sobre todo en madres con factores de riesgo. Habitualmente, la pesquisa se realiza con la Escala de Edimburgo (*Edinburgh Postnatal Depression Scale* –EPDS–). Hay una versión escrita en español con los 10-elementos y es muy simple para realizarla, por lo cual puede efectuarse en todos los hospitales.

En el Hospital Italiano de Buenos Aires, se realiza desde hace unos 10 años y los pediatras que efectúan la Escala de Edimburgo detectan en las primeras semanas los trastornos que llevan a la depresión posparto, y apenas lo detectan, se comienza con el tratamiento adecuado.

Sin duda, es realmente necesario que en los hospitales de nuestro país se realice la pesquisa sistemática con la Escala de Edimburgo para poder detectar la depresión tempranamente. ■

José María Ceriani Cernadas

Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.154>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.154>

Cómo citar: Ceriani Cernadas JM. Depresión posparto, los riesgos y su temprana detección. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):154-155.

REFERENCIAS

- Patel M, Bailey RK, Jabeen S, Osiezagha K, et al. Postpartum Depression: A Review. *J Health Care Poor Underserved*. 2012; 23(2):534-42.
- Mendoza C, Saldivia S. Actualización en depresión posparto: el desafío permanente de optimizar su detección y abordaje. *Rev Med Chile*. 2015; 143(7):887-94.
- Stewart DE, Vigod S. Postpartum depression. *N Engl J Med*. 2016; 375(22):2177-86.
- Moldenhauer JS. Postpartum depression. MSD Manual. 2018. [Acceso: 26 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/postpartum-care-and-associated-disorders/postpartum-depression>

Postpartum depression: Risks and early detection

Postpartum depression, also known as postnatal depression, is a common condition among mothers in the first month following childbirth, or sometimes even for a longer period. According to global data, its frequency ranges from 10 % to 20 %, although it may be higher and reach 26 %, as observed in teenage and single mothers and, especially, even more in those who have a low social status, a low level of education or who are poor or malnourished. This situation reflects that one in every four mothers have postpartum depression, although it may not be severe.

The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-V), indicates that a major depressive psychiatric disorder occurs when symptoms are observed already during pregnancy, whereas women with a lower risk usually develop symptoms in the first weeks following delivery.

The consequences of such depressive disorder especially affect the mother's well-being, although it may also result in little care provided to the baby since the first days of life, in particular if the mother is unable to breastfeed them or refuses to do it. It is also common that these mothers are incapable of approaching and speaking to their baby, which is what mothers usually do. Sometimes, their disorder may also have an impact on the baby's father and other family members, although this is uncommon.

In addition, risk groups have been identified among mothers, especially those who have disorders during pregnancy and are observed to have a greater vulnerability. However, the most common postpartum depression occurs in the first month, although it may extend up to the first three months after childbirth. During such periods, it is critical for physicians to help the mothers, before and after delivery, especially in the case of obstetricians and pediatricians, whom the mothers know well and trust for help. To this end, during an office visit, physicians should implement a sensitive approach and listen to the mothers as much as possible; this way, they will be able to detect any mental health symptom. If this occurs during postpartum office visits, either with the obstetrician or pediatrician, they will need to perform a comprehensive assessment so that they are able to progressively find the two more common symptoms: depression with a low mood and lack of interest in their baby.

The causes of postpartum depression are not very clear, but the following factors may be useful to detect who is at a higher risk. The most frequent disorders observed include depression during a previous pregnancy or postnatal period, onset of symptoms during current pregnancy, deep sadness, anxiety, frequent crying, mood changes, irritability, feeling overwhelmed, sleep alteration, stress due to the absence of the father during pregnancy, remaining alone after childbirth, and lack of family support.

Symptoms may be similar to those of a major depression and usually also include worries and fears about being a mother. In this situation, it is necessarily appropriate to tell the mothers that they should receive psychological counseling, which may help them to improve in the term of three to four weeks. In addition, if depression persists after the first few months, psychiatrists tend to prescribe antidepressants, which may be beneficial, and improvements can be observed approximately at 30 days. An even more severe but very uncommon condition may also occur, known as postpartum psychosis or puerperal psychosis, which requires psychiatric management as soon as detected. In addition, several studies have pointed out that the higher risk takes place when postpartum depression occurs in mothers with several problems but mainly when depression was already present during pregnancy and was left untreated.

It has also been observed that, after delivery, reproductive hormones decrease rapidly, and this probably contributes to the onset of depression in susceptible mothers. Most likely, hormonal changes play a role in different factors leading to postpartum depression.

Other pregnancy-related conditions, such as preterm birth (before 34 weeks of gestation), or having a baby with a congenital defect, may also cause depression. This disorder also occurs when the current pregnancy is related to insecurities, like an unplanned pregnancy or having considered an abortion.

Some mothers do not have depression but describe a feeling of sadness or melancholy in the first three to five days after childbirth. When this occurs, nurses, obstetricians, and neonatologists may tell these mothers that they should not worry so much because such feelings will usually go away in the next two weeks. Still,

it is absolutely necessary to make an appointment with them after discharge and, if possible, every week until the first month.

Therefore, it would be adequate to teach every mother to recognize postpartum depression symptoms and query them for the presence of symptoms that may be caused by depression, before and after delivery. With these actions, the best results possible will be most likely obtained through an early identification and management of postpartum depression in the first weeks.

Based on the disorders described here, in order to detect depression, it is necessary to perform a systematic screening of symptoms during pregnancy and especially during the first weeks after childbirth, in particular in women with risk factors. Screening is usually based on the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). There is a Spanish version available that includes the 10 items and is very easy to use, so it may be administered in every hospital.

It has been used at Hospital Italiano de Buenos Aires for approximately 10 years. Pediatricians who administer the EPDS are able to detect the disorders leading to postpartum depression in the first weeks and, as soon as they do, an appropriate treatment is started.

Undoubtedly, it is necessary for Argentine hospitals to administer the EPDS in a systematic manner for the early detection of depression. ■

José María Ceriani Cernadas
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.154>

To cite: Ceriani Cernadas JM. Postpartum depression: Risks and early detection. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):154-155.

REFERENCES

- Patel M, Bayley RK, Jabeen S, Ali S, Barker NC, Osiezagha K. Postpartum depression: a review. *J Health Care Poor Underserved*. 2012;23(2):534-42
- Mendoza C, Saldivia S. Actualización en depresión postparto: el desafío permanente de optimizar su detección y abordaje. *Rev Med Chile* 2015; 143: 887-894.
- Stewart DE, Vigod S. Postpartum depression. *N Engl J Med* 2016; 375: 2177-21.
- Moldenhauer JS. MSD Manual Professional Version. Postpartum depression. Last full review / revision Jun 2018. [Cited: 27-03-2020]. Available at: <https://www.msdmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/postpartum-care-and-associated-disorders/postpartum-depression>.

Deficiencia de hierro, la injusta herencia

Iron deficiency, an unfair inheritance

Hace unos 20 años George R. Buchanan, Prof. del Departamento de Pediatría de la Universidad de Texas titulaba una editorial en *Journal of Pediatrics* "La tragedia de la deficiencia de hierro en lactantes y primera infancia".¹

En su escrito llamaba la atención que la anemia nutricional por deficiencia de hierro, continuaba siendo un problema prevalente; lo planteaba, citando a colegas de su país, como un "fracaso pediátrico", a la vez con decepción y tristeza por tratarse de un problema prevenible. Él mismo planteaba que quizás la palabra tragedia podía sonar fuerte frente a otras enfermedades como el cáncer o graves anomalías congénitas. La deficiencia de hierro es raramente fatal; sin embargo es una tragedia, por sus efectos sobre el cerebro debido a las lesiones irreversibles causadas por prácticas nutricionales inadecuadas.¹

En nuestro país la anemia nutricional por deficiencia de hierro continúa siendo un problema prevalente en niños menores de dos años. Otros grupos etarios vulnerables como menores de 6 años, embarazadas y madres en periodo de lactancia están alcanzados por cifras indeseables de la prevalencia de anemia.^{2,3} En algunas regiones predominan las anemias nutricionales leves o moderadas, sobre las que no sabemos el impacto que podrían tener sobre el desarrollo de nuestros niños, en otros casos la anemia puede ser más grave.

El trabajo de Zapata et al., publicado en este número de *Archivos* es importante. Es necesario conocer la información que ofrecen los autores para profundizar en las medidas preventivas para la salud pública y la atención clínica. Conocer las fuentes alimentarias de hierro y folato es un aporte para la toma de decisión en las estrategias de abordaje de un problema que pareciera simple, pero que el tiempo demuestra que no podemos resolver.⁴

La elaboración del trabajo desde el CESNI (Centro de Estudio sobre Nutrición Infantil), retoma una historia de compromiso de la institución con el tema. En el año 1992 la Dra. Elvira Calvo et al., en un estudio colaborativo entre la Maternidad Sardá y el CESNI publicaban sus resultados de la prevalencia de anemia y deficiencia de hierro en lactantes a los 9 meses de edad que alcanzaba al 27 % de los niños que habían sido amamantados exclusivamente hasta

los 6 meses, y propusieron la recomendación de suplemento de Fe desde los 4 meses de edad.⁵

También la Dra. Calvo desde CESNI en 1990 comunicó los resultados de la alta prevalencia de anemia (46,7 %) en niños de 9 a 24 meses, de los cuales el 46 % presentaba al menos 2 de 3 indicadores bioquímicos de deficiencia de hierro. Los resultados fueron asociados a la introducción temprana de leche de vaca entera, bajo consumo de alimentos fortificados y la no suplementación con hierro.⁶

Posteriormente el Dr. Alejandro O'Donnell (quien fuera el Director de CESNI) junto a sus colaboradores en el año 1997, hace una revisión interesante en el que resume los resultados de la mayoría de los principales estudios sobre la deficiencia de hierro y la anemia en lactantes, preescolares, mujeres en edad fértil y embarazadas en la Argentina. Asimismo, expresaron su preocupación por la no resolución de un problema que llevaba por entonces varios años, y se expusieron razones similares que los estudios anteriores para las altas prevalencias de deficiencia de hierro y anemia en diferentes grupos poblacionales.⁷

Esos resultados en embarazadas y menores de dos años se repitieron o mostraron prevalencias aún mayores en estudios posteriores, en el año 2002 y 2003, realizados en Chaco por la Dra. María del Carmen Moraso et al., y también en la Provincia de Bs As en la evaluación de impacto de un programa alimentario en 2003-2004 comunicados por Varea et al. y Malpeli et al.^{3,8-11}

Años más tarde, la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud realizada en 2005, un hito en la evaluación nutricional de nuestra población, mostró prevalencias altas de anemia en todo el país en diferentes grupos etarios.² Las cifras fueron preocupantes, no se mostraban cambios importantes respecto de estudios regionales previos.

En la Argentina, el enriquecimiento de la harina de trigo fue establecido por Ley N° 25.630, sancionada en julio de 2002. La reglamentación (Decreto N° 597/03), fue publicada en el Boletín Oficial el 14 de agosto de 2003. También fue un hito en la lucha por la superación de la deficiencia de hierro y folato. La Dra. Calvo mostró que la fortificación de la harina con ácido fólico se asociaba con ingestas y niveles séricos adecuados

de folatos en las mujeres. Observó de manera concurrente una reducción significativa en la prevalencia de los defectos del tubo neural y la mortalidad por esa causa.¹²

Sin embargo, los resultados sobre deficiencia de hierro no acompañaron de la misma forma. El preocupante diagnóstico hecho por Bernztein y Drake en 2008 acerca de la subprescripción de hierro en el primer nivel de atención fue una importante contribución para explicar al menos parcialmente el fenómeno de la persistencia del problema y no tenemos información fehaciente que haya mejorado.¹³

Por otro lado, sabemos la importancia de la ligadura oportuna de cordón, incluso con estudios hechos en nuestro medio por el Dr. Ceriani Cernadas et al., en los que se demuestra que el clampeo de cordón a los 3 minutos aumenta significativamente la ferritina a los 6 meses de edad.¹⁴ Pero no hay información que sostenga que estamos todos comprometidos en el cumplimiento de la recomendación.

No podemos soslayar el impacto de la pobreza sobre el problema que abordamos y es trascendente conocer las condiciones de accesibilidad al sistema de salud e indicadores de seguridad alimentaria de las poblaciones que estudiamos.

El estudio de Zapata et al. tiene la riqueza de enfocar el tema desde la perspectiva del ciclo de vida. Por tratarse de una encuesta cerrada no aparece la leche materna como fuente de hierro de menores de dos años. Pero sí la fuente de hierro de las embarazadas y las madres en periodo de lactancia. Si bien el hierro de la leche materna se mantiene estable en diferentes estados nutricionales, intervenciones con suplementación con hierro demostraron el aumento significativo del hierro en la leche materna.¹⁵

Conceptualmente la OMS considera que las madres y los lactantes forman una unidad biológica y social; comparten problemas de malnutrición y salud-enfermedad.¹⁶

Antes de la concepción, la salud y el estado nutricional de la madre tienen una profunda influencia en el desarrollo fetal y el desarrollo de la glándula mamaria.

Las reservas nutricionales de la mujer lactante pueden estar más o menos agotadas como resultado del embarazo y la pérdida de sangre durante el parto.

La lactancia plantea necesidades nutricionales especiales, fundamentalmente por el drenaje de nutrientes a través de la leche materna.¹⁷

El ciclo de vida es un abordaje que permite entender las vulnerabilidades y oportunidades de intervenir durante etapas tempranas del desarrollo; muestra que las experiencias transcurren a lo largo de la vida, que el impacto de las intervenciones en una generación repercutirá en las siguientes, y que el mayor beneficio deriva de intervenciones previas.

Por otro lado, optimiza el uso de recursos escasos, facilitando la identificación de riesgos y brechas y la priorización de intervenciones.

El trabajo de Zapata et al., quizás sin proponérselo, es una llamada para abrir el debate de un tema siempre prevalente. Propone el conocimiento de las fuentes alimentarias, y además, nos acerca no ya al nutriente aislado para estudiar la deficiencia del mismo, sino al concepto de alimentos y patrón alimentario propuesto por autores fundamentales.¹⁸

Se ha producido información científica importante en nuestro medio sobre un tema complejo, como la anemia nutricional, que se transmite en nuestra población de generación en generación como una herencia injusta. Algo nos pasa que no podemos transformar el conocimiento en intervenciones efectivas. ■

Dr. Horacio F. González

Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP) "Prof. Dr. Fernando Viteri" del Hospital de Niños de La Plata (Min Sal/CIC-PBA)

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.156>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.156>

Cómo citar: González HF. Deficiencia de hierro, la injusta herencia. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):156-158.

REFERENCIAS

1. Buchanan GR. The tragedy of iron deficiency during infancy and early childhood. *J Pediatr*. 1999; 135(4):413-5.
2. Argentina. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados 2007. [Acceso: 21 de febrero de 2020]. Disponible en <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000257cnt-a08-enys-documento-de-resultados-2007.pdf>
3. Varea A, Malpeli A, Disalvo L, Apezteguía M, et al. Evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean lactating mothers. *Biol Trace Elem Res*. 2012; 150(1-3):103-8.
4. Zapata ME, Roviroso A, Carmuega E. Hierro y ácido fólico: Natural, enriquecido, fortificado y suplementos. Análisis de las fuentes alimentarias en la ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(3):160-5.
5. Calvo EB, Galindo AC, Aspries NB. Iron status in exclusively breast-fed infants. *Pediatrics*. 1992; 90(3):375-9.
6. Calvo EB, Gnazzo N. Prevalence of iron deficiency in

- children aged 9-24 mo from a large urban area of Argentina. *Am J Clin Nutr*. 1990; 52(3):534-40.
7. O'Donnell A M, Carmuega E, Durán P. Preventing Iron Deficiency in Infants and Preschool Children in Argentina. *Nutr Rev*. 1997; 55(6):189-94.
 8. Morasso M del C, Molero J, Vinocur P, Acosta L, et al. Deficiencias de hierro y de vitamina A y prevalencia de anemia en niños y niñas de 6 a 24 meses de edad en Chaco, Argentina. *Arch Latinoam Nutr*. 2003; 53(1):21-7.
 9. Morasso M del C, Molero J, Vinocur P, Acosta L, et al. Deficiencia de hierro y anemia en mujeres embarazadas en Chaco, Argentina. *Arch Latinoam Nutr*. 2002; 52(4): 336-43.
 10. Varea A, Malpeli A, Etchegoyen G, Vojkovic M, et al. Short-term evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean children under the age of six. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 143(3):1337-48.
 11. Malpeli A, Ferrari MG, Varea A, Falivene M, et al. Short-term evaluation of the impact of a fortified food aid program on the micronutrient nutritional status of Argentinian pregnant women. *Biol Trace Elem Res*. 2013; 155(2):176-83.
 12. Calvo E, Biglieri A. Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(6):492-8.
 13. Bernztein R, Drake I. Subprescripción de hierro y variabilidad en el primer nivel de atención público de la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(4):320-7.
 14. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Ferreira M, 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.
 15. Marin GH, Mestorino N, Errecalde J, Huber B, et al. Personalised iron supply for prophylaxis and treatment of pregnant women as a way to ensure normal iron levels in their breast milk. *J Med Life*. 2012; 5(1):29-32.
 16. WHO, UNICEF. Global Strategy on infant and young child feeding. 2012. [Acceso: 21 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9241562218/en/>
 17. Neville MC, Anderson SM, McManaman JL, Badger TM, et al. Lactation and neonatal nutrition: defining the critical questions. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2012; 17(2):167-88.
 18. Mozaffarian D, Rosenberg I, Uauy R. History of modern nutrition science-implications for current research, dietary guidelines, and food policy. *BMJ*. 2018; 361:k2392.

Estudio clínico-epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas bajas causadas por adenovirus en niños hospitalizados. Diecinueve años de vigilancia epidemiológica activa [Comentario]

Clinical and epidemiological study of acute lower respiratory tract infections caused by adenovirus in hospitalized children. Nineteen years of active epidemiological surveillance [Commentary]

Las infecciones respiratorias agudas son la principal causa de morbilidad en la población pediátrica. Si bien en las áreas de bajos recursos la carga de enfermedad es mayor, en las áreas de mayores recursos los desafíos son la resistencia a los antibióticos en las infecciones bacterianas y la identificación de nuevos patógenos.^{1,2}

En los últimos años se fue generando un creciente desarrollo en la identificación de virus respiratorios y el rol que presentan en las neumonías de la población pediátrica. Con las técnicas moleculares de diagnóstico virológico se informa la detección de hasta un 92 % de virus respiratorios en niños con neumonía. Los virus asociados a neumonía de la comunidad son el adenovirus humano (AdVH), bocavirus humano (BoVH), coronavirus humano (CoVH), enterovirus (EV), virus de la gripe (Flu), metapneumovirus (hMPV), virus parainfluenza (VPI) y virus sincicial respiratorio (VSR).^{3,4}

En el estudio de casos y controles realizado por Rhedin y col. en Estocolmo en el que analizaron la asociación de virus respiratorios y neumonía en menores de 5 años, se detectaron virus en 98/121 (81 %) niños con neumonía y 134/240 (56 %) de los controles. En el análisis univariado los virus asociados significativamente con neumonía de la comunidad fueron hMPV ($p < 0,001$), VSR ($p < 0,001$), Flu ($p = 0,03$) y AdVH ($p = 0,05$), mientras que en el análisis multivariado AdVH no se asoció significativamente con neumonía y se detectó con bastante frecuencia en los controles.³ Esto podría relacionarse a que, si bien se sabe que el adenovirus es un patógeno que causa neumonía de la comunidad, se ha observado que puede persistir en el tejido linfático amigdalino durante semanas. Por otra parte también se ha descrito la latencia del adenovirus en los pulmones y la reactivación en el huésped inmunosuprimido.⁵

Nascimento-Carvalho y col., detectaron virus en 708 (91,5 %; IC 95 %: 89,3-93,3) casos de neumonía en menores de 5 años, de los cuales en 491 (69,4 %; IC 95 %: 65,9-72,7) se identificó coinfección viral. Rinovirus (46,1 %; IC 95 %: 42,6-49,6), adenovirus (38,4 %; IC 95 %: 35,0-41,8) y enterovirus (26,5 %; IC 95 %: 23,5-29,7) fueron los virus más comúnmente detectados y la combinación hallada más frecuentemente fue rinovirus con adenovirus.⁴

Si bien el adenovirus fue el virus respiratorio identificado con menor frecuencia durante todo el período estudiado por Bakir y col.,⁶ en el artículo que se publica en este número de *Archivos*, hallándose en el 4,4 % (265/6047) del total de los casos positivos, esto podría relacionarse con la menor sensibilidad y especificidad de la IFI. Por otra parte, la inclusión de niños con bronquiolitis también podría haber contribuido a una menor proporción en la detección. Como se refiere en el artículo, la presentación más frecuente fue neumonía, con una asociación significativa.

En un estudio, Yu Lin y col., demostraron una mayor frecuencia de virus respiratorios en población pediátrica con RT-PCR (75,3 %) que con las pruebas tradicionales (49,3 %). Los principales patógenos detectados fueron VSR (23,8 %), rinovirus (15,2 %), PIV3 (11,2 %), FluA (10,8 %) y AdvH (10,1 %). Para los niños menores de 5 años, el VSR y rinovirus fueron los más frecuentes, mientras que en los niños mayores de 5 años fueron FluA y AdvH.⁷

Por otra parte, en Bakir,⁶ es importante, entre los factores asociados, la identificación de un alto porcentaje de niños con comorbilidades, posiblemente relacionado a las características de la institución. Esto también puede observarse en la letalidad, en donde de los 20 niños que fallecieron el 55 % tenía alguna comorbilidad.

Como predictores independientes de la infección por adenovirus se identificaron el sexo masculino, la edad igual o mayor de 12 meses, la reinternación, la internación previa por causas respiratorias y la presentación clínica de neumonía, lo cual brinda una importante información para la sospecha de este agente etiológico.

Además, considerando que uno de los predictores fue el diagnóstico de ingreso de neumonía, es importante reforzar la importancia de la detección de virus respiratorios en las infecciones del tracto respiratorio inferior para establecer una conducta adecuada con el

tratamiento y la necesidad de aislamiento. Tal como se menciona en el estudio de Bakir, los métodos de biología molecular permiten una mayor frecuencia en la identificación de los virus respiratorios y la IFI es una técnica adecuada para el tamizaje.

Es importante continuar con la vigilancia epidemiológica y el análisis de la información, para identificar los cambios en el tiempo que podrían presentarse con la incorporación de la vacunación antineumocócica y una adecuada cobertura. De esta manera, se facilita el uso adecuado de los antibióticos y las medidas de prevención para disminuir la transmisión dentro de las instituciones de salud. ■

Dra. Miriam Bruno

División de Promoción y Protección de la Salud
Hospital Carlos G. Durand. CABA

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.158>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.158>

Cómo citar: Bruno M. Estudio clínico-epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas bajas causadas por adenovirus en niños hospitalizados. Diecinueve años de vigilancia epidemiológica activa. [Comentario]. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):158-159.

REFERENCIAS

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: An updated systematic analysis. *Lancet*. 2015; 385(9966):430-40.
2. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013; 381(9875):1405-16.
3. Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, Ryd-Rinder M, et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case-control study. *Thorax*. 2015; 70(9):847-53.
4. Nascimento-Carvalho AC, Vilas-Boas AL, Fontoura MH, Vuorinen T, et al. Respiratory viruses among children with non-severe community-acquired pneumonia: A prospective cohort study. *J Clin Virol*. 2018; 105:77-83.
5. Kalu SU, Loeffelholz M, Beck E, Patel JA, et al. Persistence of adenovirus nucleic acids in nasopharyngeal secretions: a diagnostic conundrum. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(8):746-50.
6. Bakir J, Juárez MV, Lución MF, Areso MS, et al. Estudio clínico-epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas bajas causadas por adenovirus en niños hospitalizados. Diecinueve años de vigilancia epidemiológica activa. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):193-201.
7. Lin CY, Hwang D, Chiu NC, Weng LC et al. Increased Detection of Viruses in Children with Respiratory Tract Infection Using PCR. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(2):E564.

Iron deficiency, an unfair inheritance

About 20 years ago, George R. Buchanan, a Professor of Pediatrics at the University of Texas, published an editorial titled *The tragedy of iron deficiency during infancy and early childhood* in *The Journal of Pediatrics*.¹

In his article, Buchanan drew attention to nutritional anemia due to iron deficiency, which remained a prevalent condition. He considered it, citing colleagues from his country, as a "pediatric failure", and at the same time with disappointment and sadness because it was a preventable condition. He also mentioned that "tragedy" could have been considered a very strong term when compared to other diseases like cancer or severe congenital anomalies. According to Buchanan, iron deficiency is rarely fatal; however, it is a tragedy because of its effects on the brain due to irreversible injuries caused by improper nutritional practices.¹

In Argentina, nutritional iron deficiency anemia is still a prevalent condition in children younger than 2 years. There are also other vulnerable age groups, including children younger than 6 years and pregnant and breastfeeding women, who are affected by a undesired prevalence of anemia.^{2,3} In some regions, mild to moderate nutritional anemia prevails, whose impact on child development is still unknown, while in other regions, anemia cases may be more severe.

The study by Zapata et al., published in this issue of *Archivos Argentinos de Pediatría*, is highly relevant. The information provided by the authors is necessary to deepen preventive measures in relation to health care and public health. Knowing iron and folate food sources is helpful to make decisions about the strategies to address an apparently simple problem but that, as demonstrated over time, cannot be solved.⁴

The development of that study with the support of the Child Nutrition Study Center (*Centro de Estudio sobre Nutrición Infantil*, CESNI) picked up on the center's commitment to this topic.

In 1992, Calvo et al., published a collaborative study between Maternidad Sardá and the CESNI. The study results indicated that the prevalence of iron deficiency and anemia in infants at 9 months old reached 27 % among those who had been exclusively breastfed until 6 months old and suggested iron supplementation as of 4 months old.⁵

Also supported by the CESNI, in 1990, Calvo communicated a high prevalence of anemia (46.7 %) in children aged 9-24 months, 46 % of whom had at least 2 out of 3 biochemical indicators of iron deficiency.

Results were associated with an early introduction of whole cow's milk, a low intake of fortified food, and lack of iron supplementation.⁶

Then, in 1997, CESNI Director Alejandro O'Donnell and his collaborators published an interesting review about the results of the main studies on iron deficiency and anemia in infants, preschool children, women of childbearing potential, and pregnant women in Argentina. They also expressed their concerns about the lack of resolution of a problem that had existed for several years and described reasons that were similar to those indicated in previous studies for such high prevalence of iron deficiency and anemia in different population groups.⁷

Those outcomes in pregnant women and children younger than 2 years repeated or showed an even higher prevalence in subsequent studies done in 2002 and 2003 in the province of Chaco by Moraso et al., and in the province of Buenos Aires in an assessment of the impact of a food program in the 2003-2004 period, as published by Varea et al., and Malpelli et al.^{3,8-11}

Years later, the National Survey on Nutrition and Health of 2005, a milestone in the nutritional assessment of the Argentine population, showed a high anemia prevalence at a national level in different age groups.² The numbers were alarming and no major changes from previous regional studies were observed.

In Argentina, wheat flour enrichment was established, as per Law no. 25630 in July 2002. On August 14th, 2003, its Regulatory Decree (no. 597/03) was finally published in the Official Bulletin. This was also considered a milestone in the fight against iron and folate deficiency.

Calvo demonstrated that flour fortification with folic acid was associated with adequate folate intake and serum levels among women.

She also observed a significant reduction in the prevalence of neural tube defects and related mortality.¹²

However, the results in relation to iron deficiency did not evolve in the same way.

The alarming diagnosis made by Bernztein and Drake in 2008 about iron under prescription

at the first level of care was a major contribution to explain, at least partially, the persistence of this phenomenon; to date, there is no reliable information indicating any improvement.¹³

On the other side, we are aware of the importance of a timely cord clamping, even with studies done in our setting by Ceriani Cernadas et al., who showed that cord clamping at 3 minutes significantly increased ferritin levels at 6 months old.¹⁴ However, there is no information demonstrating that we are all committed to comply with the recommendation.

We cannot ignore the impact of poverty on the problem addressed in this editorial, and it is important to know the conditions for accessing the health system and the food safety indicators of the populations under analysis.

A strength of the study by Zapata et al., is that it approaches this topic from the perspective of the life cycle. That study included a closed survey, so breast milk was not shown as a source of iron in children younger than 2 years, but it included the source of iron for pregnant and breastfeeding women. Although iron from breast milk remains stable in different nutritional statuses, iron supplementation interventions demonstrated a significant increase in breast milk iron levels.¹⁵

Conceptually, the World Health Organization considers that mothers and infants make up a biological and social unit, sharing health-disease and malnutrition problems.¹⁶

Before conception, maternal health and nutritional status play an influential role on fetal and mammary gland development.

Nutritional stores in breastfeeding women may be more or less depleted as a result of pregnancy and blood loss during childbirth.

Breastfeeding entails special nutritional needs, basically due to the drainage of nutrients through breast milk.¹⁷

The life cycle is an approach that allows understanding the vulnerabilities and opportunities of interventions in the early stages of development; it shows that experiences occur over life, that the impact of interventions implemented in one generation will have an impact on future generations, and that the greatest benefit will result from previous interventions.

In addition, this approach improves the utilization of scarce resources by facilitating risk and gap identification and intervention prioritization.

Probably unintentionally, the study by Zapata et al. is an appeal to have a discussion about an

ever-prevailing topic. They propose to know food sources and, at the same time, make us approach not only the isolated nutrient to study its deficiency, but also the concept of food and dietary patterns, as suggested by critical authors.¹⁸ Significant scientific information has been developed in our setting about such an intricate topic like nutritional anemia, which is transmitted in our population from one generation to the next as an unfair inheritance. There is something wrong with not being able to translate knowledge into effective interventions. ■

Horacio F. González, M.D.

Institute of Pediatric Development and Research (IDIP) "Prof. Dr. Fernando Viteri", Hospital de Niños de La Plata (Ministry of Health / Scientific Research Commission / Province of Buenos Aires

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.156>

To cite: González HF. Iron deficiency, an unfair inheritance. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):156-158.

REFERENCES

1. Buchanan GR. The tragedy of iron deficiency during infancy and early childhood. *J Pediatr*. 1999; 135(4):413-5.
2. Argentina. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados 2007. [Accessed on: February 21st, 2020]. Available at: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000257cnt-a08-enys-documento-de-resultados-2007.pdf>
3. Varea A, Malpeli A, Disalvo L, Apezteguía M, et al. Evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean lactating mothers. *Biol Trace Elem Res*. 2012; 150(1-3):103-8.
4. Zapata ME, Roviroso A, Carmuega E. Hierro y ácido fólico: Natural, enriquecido, fortificado y suplementos. Análisis de las fuentes alimentarias en la ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(3): COMPLETAR
5. Calvo EB, Galindo AC, Aspnes NB. Iron status in exclusively breast-fed infants. *Pediatrics*. 1992; 90(3):375-9.
6. Calvo EB, Gnazzo N. Prevalence of iron deficiency in children aged 9-24 mo from a large urban area of Argentina. *Am J Clin Nutr*. 1990; 52(3):534-40.
7. O'Donnell A M, Carmuega E, Durán P. Preventing Iron Deficiency in Infants and Preschool Children in Argentina. *Nutr Rev*. 1997; 55(6):189-94.
8. Morasso M del C, Molero J, Vinocur P, Acosta L, et al. Deficiencias de hierro y de vitamina A y prevalencia de anemia en niños y niñas de 6 a 24 meses de edad en Chaco, Argentina. *Arch Latinoam Nutr*. 2003; 53(1):21-7.
9. Morasso M del C, Molero J, Vinocur P, Acosta L, et al. Deficiencia de hierro y anemia en mujeres embarazadas en Chaco, Argentina. *Arch Latinoam Nutr*. 2002; 52(4):336-43.
10. Varea A, Malpeli A, Etchegoyen G, Vojkovic M, et al. Short-term evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean children under the age of six. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 143(3):1337-48.

11. Malpeli A, Ferrari MG, Varea A, Falivene M, et al. Short-term evaluation of the impact of a fortified food aid program on the micronutrient nutritional status of Argentinian pregnant women. *Biol Trace Elem Res*. 2013; 155(2):176-83.
12. Calvo E, Biglieri A. Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(6):492-8.
13. Bernztein R, Drake I. Subprescripción de hierro y variabilidad en el primer nivel de atención público de la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(4):320-7.
14. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Ferreira M, 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.
15. Marin GH, Mestorino N, Errecalde J, Huber B, et al. Personalised iron supply for prophylaxis and treatment of pregnant women as a way to ensure normal iron levels in their breast milk. *J Med Life*. 2012; 5(1):29-32.
16. WHO, UNICEF. Global Strategy on infant and young child feeding. 2012. [Accessed on: February 21st, 2020]. Available at: <https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9241562218/en/>
17. Neville MC, Anderson SM, McManaman JL, Badger TM, et al. Lactation and neonatal nutrition: defining the critical questions. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2012; 17(2):167-88.
18. Mozaffarian D, Rosenberg I, Uauy R. History of modern nutrition science-implications for current research, dietary guidelines, and food policy. *BMJ*. 2018; 361:k2392.

Clinical and epidemiological study of acute lower respiratory tract infections caused by adenovirus in hospitalized children. Nineteen years of active epidemiological surveillance

Acute respiratory tract infections are the main cause of morbidity in the pediatric population. Although the burden of disease is higher in low-resource areas, those with greater resource availability face the challenge of antibiotic resistance in bacterial infections and the identification of new pathogens.^{1,2}

In recent years, the identification of respiratory viruses and their role in pneumonia in the pediatric population have increasingly progressed. Molecular techniques used for viral diagnosis help to detect up to 92 % of respiratory viruses in children with pneumonia. Viruses associated with community-acquired pneumonia include human adenovirus (HAdV), human bocavirus (HBoV), human coronavirus (HCoV), enterovirus (EV), influenza virus (Flu), human metapneumovirus (hMPV), parainfluenza virus (PIV), and respiratory syncytial virus (RSV).^{3,4}

The case-control study conducted by Rhedin et al., in Stockholm analyzed the association between respiratory viruses and pneumonia in children younger than 5 years and detected viruses in 98/121 children with pneumonia (81 %) and in 134/240 controls (56 %). The univariate analysis showed that the viruses significantly associated with community-acquired pneumonia were hMPV ($p < 0.001$), RSV ($p < 0.001$), Flu ($p = 0.03$), and HAdV ($p = 0.05$), whereas in the multivariate analysis HAdV did not show a significant relation to pneumonia

and was quite common among controls.³ This may be due to the fact that, although adenovirus causes community-acquired pneumonia, it has been observed that it may remain in the lymphatic tissue in the tonsils for weeks. On the other side, there have also been reports of adenovirus latency in the lungs and reactivation in immunosuppressed hosts.⁵

Nascimento-Carvalho et al., found viruses in 708 children younger than 5 years old with pneumonia (91.5 %; 95 % confidence interval [CI]: 89.3-93.3); of them, 491 (69.4 %; 95 % CI: 65.9-72.7) were identified as having a viral co-infection. Rhinovirus (46.1 %; 95 % CI: 42.6-49.6), adenovirus (38.4 %; 95 % CI: 35.0-41.8), and enterovirus (26.5 %; 95 % CI: 23.5-29.7) were the most common viruses, and the most frequent co-infection corresponded to rhinovirus and adenovirus.⁴

Although adenovirus was the less commonly respiratory virus identified through the entire period in the study of Bakir et al.,⁶ published in this issue of *Archivos*, 4.4 % (265/6047) of all positive cases, this may be due to the lower sensitivity and specificity of indirect immunofluorescence (IIF). On the other side, having included children with bronchiolitis may also have contributed to the lower detection ratio. As mentioned in the article, the most common clinical presentation was pneumonia.

The study by Yu Lin et al., reported a higher

frequency of respiratory viruses in the pediatric population by means of reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) (75.3 %) than with traditional testing techniques (49.3 %). The main pathogens detected were RSV (23.8 %), rhinovirus (15.2 %), PIV3 (11.2 %), FluA (10.8 %), and HAdV (10.1 %). RSV and rhinovirus were the most frequent pathogens among children younger than 5 years old, whereas FluA and HAdV, among those older than 5 years.⁷

On the other side in Bakir's study,⁶ it is worth nothing that among associated factors a high percentage of children with comorbidities was observed, possibly related to the characteristics of the institution. This may also be observed in relation to fatality, given that out of the 20 children who died, 55 % had a comorbidity.

The following were identified as independent predictors of adenovirus infection: male sex, age 12 months or older, rehospitalization, prior hospitalization due to respiratory causes, and clinical presentation of pneumonia; this is relevant information in the case of suspicion of adenovirus.

In addition, considering that one of the predictors was pneumonia as an admission diagnosis, it is important to reinforce the significance of detecting respiratory viruses in lower respiratory tract infections to establish an adequate management and the need for isolation. As mentioned in Bakir's study, molecular biology techniques allow for a greater frequency of respiratory virus identification and the IIF is an appropriate screening technique.

It is important to continue with epidemiological surveillance and data analysis so as to identify any changes that may occur over time with the introduction of the pneumococcal vaccine and an adequate coverage. This way,

an adequate antibiotic use and prevention measures to reduce nosocomial transmission can be facilitated. ■

Miriam Bruno, M.D.

Health Promotion and Protection Division

Hospital Carlos G. Durand

Autonomus City of Buenos Aires

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.158>

To cite: Bruno M. Clinical and epidemiological study of acute lower respiratory tract infections caused by adenovirus in hospitalized children. Nineteen years of active epidemiological surveillance [Commentary]. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):158-159.

REFERENCES

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: An updated systematic analysis. *Lancet*. 2015; 385(9966):430-40.
2. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013; 381(9875):1405-16.
3. Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, Ryd-Rinder M, et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case-control study. *Thorax*. 2015; 70(9):847-53.
4. Nascimento-Carvalho AC, Vilas-Boas AL, Fontoura MH, Vuorinen T, et al. Respiratory viruses among children with non-severe community-acquired pneumonia: A prospective cohort study. *J Clin Virol*. 2018; 105:77-83.
5. Kalu SU, Loeffelholz M, Beck E, Patel JA, et al. Persistence of adenovirus nucleic acids in nasopharyngeal secretions: a diagnostic conundrum. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(8):746-50.
6. Bakir J, Juárez MV, Lución MF, Areso MS, et al. Estudio clínico-epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas bajas causadas por adenovirus en niños hospitalizados. Diecinueve años de vigilancia epidemiológica activa. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):193-201.
7. Lin CY, Hwang D, Chiu NC, Weng LC et al. Increased Detection of Viruses in Children with Respiratory Tract Infection Using PCR. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(2):E564.

Hierro y ácido fólico: natural, enriquecido, fortificado y suplementos. Análisis de las fuentes alimentarias en la Ciudad de Buenos Aires

Iron and folic acid: natural, enriched, fortified, and supplements. Analysis of food sources in the Autonomous City of Buenos Aires

Lic. Mg. María E. Zapata^a, Bioq. Alicia Roviroso^a y Méd. Esteban Carmuega^a

RESUMEN

Introducción. La fortificación y suplementación son estrategias para la prevención de carencias de micronutrientes. El objetivo fue describir la procedencia de la ingesta del hierro y ácido fólico a lo largo del ciclo vital de la población de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Población y métodos. Análisis de la información de la Primera Encuesta Alimentaria y Nutricional de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires 2011, que tomó una muestra probabilística por conglomerados. El consumo se recabó con recordatorio de 24 horas. Se calculó el aporte de hierro y ácido fólico, y se categorizó en contenido natural, harina de trigo enriquecida, leche del Plan Materno Infantil, alimentos fortificados y suplementos.

Resultados. De los 5369 individuos evaluados, prácticamente, la totalidad obtenía hierro y ácido fólico de contenido natural (el 58 % y el 29 % del consumo, respectivamente). Más del 90 % consumía harina de trigo enriquecida, que aportaba el 28 % del hierro y el 54 % del ácido fólico. Los alimentos fortificados mostraron consumo y aporte muy variable. La leche del Plan Materno Infantil mostró muy baja participación, inclusive en grupos específicos. El aporte de suplementos fue bajo, excepto en <2 años (el 30 % consumía suplementos de hierro, que aportaban el 38 % de este).

Conclusión. Además del aporte natural de los alimentos, la harina de trigo enriquecida representó una importante contribución en el consumo de ácido fólico y hierro de esta población; los alimentos fortificados y los suplementos tuvieron una participación diferente según el grupo etario.

Palabras clave: hierro, ácido fólico, consumo de alimentos, alimentos fortificados, suplementos dietéticos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.160>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.160>

a. Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil Dr. Alejandro O'Donnell, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Lic. Mg. María E. Zapata:
mezapata@cesni.org.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-2-2019
Aceptado: 21-10-2019

INTRODUCCIÓN

La ingesta de nutrientes puede provenir del contenido natural de los alimentos, de la adición de nutrientes en ciertos alimentos¹ y del consumo de suplementos. La adición de nutrientes puede establecerse obligatoriamente en casos en que exista una ingesta insuficiente a nivel poblacional con consecuencias negativas para la salud pública (enriquecimiento) o ser fortificación voluntaria, impulsada por la industria alimentaria,² para satisfacer necesidades nutricionales específicas para la población sana y para agregar valor a la venta.

En nuestro país, el Código Alimentario Argentino regula qué alimentos pueden ser fortificados y los niveles de fortificación.³ La fortificación y el enriquecimiento son uno de los principales enfoques para mejorar el consumo de vitaminas y minerales a nivel poblacional, debido a los costos relativamente bajos y los beneficios demostrados, y se consideran como una de las intervenciones de salud pública más rentables para poblaciones con deficiencia de micronutrientes.²

La Argentina ha implementado tres estrategias de enriquecimiento de alimentos. En 1967, se dispuso la adición de yodo a la sal para uso humano y animal (Ley 17259). Desde 2001, se estableció la obligatoriedad de adicionar hierro, zinc y vitamina C a la leche entera en polvo que se distribuye a través de programas alimentarios a embarazadas, mujeres en período de lactancia y niños menores de dos años (Ley 25459). En 2002, con el objetivo de prevenir

Cómo citar: Zapata ME, Roviroso A, Carmuega E. Hierro y ácido fólico: natural, enriquecido, fortificado y suplementos. Análisis de las fuentes alimentarias en la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(3):160-165.

la anemia y las malformaciones del tubo neural, se dispuso el enriquecimiento de la harina de trigo con hierro y ácido fólico, y la restitución de tiamina, riboflavina y niacina, que se perdían en la molienda del trigo (Ley 25630), una práctica habitual en muchos países de la región y del mundo.⁴ El suplemento profiláctico se recomienda en los grupos de riesgo.^{5,6}

La deficiencia de hierro y la anemia son problemas de salud pública universal por sus consecuencias sobre la salud de los individuos y sobre aspectos sociales y/o económicos, que afectan en distinto grado a todos los países. La anemia ocurre a todas las edades, pero su prevalencia es máxima en niños pequeños, mujeres en edad fértil y embarazadas.⁶ Según los datos de Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (2005), en la Argentina, el 16 % de los menores de 5 años, el 35 % de los niños de 6 a 24 meses, el 20 % de las mujeres en edad fértil y el 30 % de las embarazadas tenía anemia.⁷ La relación entre los defectos del tubo neural y el ácido fólico ha sido reconocida a través de numerosos estudios clínicos y experimentales. En la Argentina, el enriquecimiento de la harina de trigo se asoció con niveles adecuados de folatos en mujeres, tanto de ingesta como séricos.⁸

La información disponible sobre la procedencia de los micronutrientes consumidos en nuestro país es limitada. Este trabajo tiene por objetivo describir el aporte de hierro y ácido fólico de acuerdo con la procedencia de su ingesta en cada etapa del ciclo vital de la población de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA).

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y transversal. Se analizó la información recolectada por la Primera Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires (EAN-CABA),⁹ realizada, entre mayo y noviembre de 2011, en una muestra probabilística por conglomerados de individuos en diferentes estadios del ciclo vital, que incluyó a niños y niñas de 7 meses a 12 años, adolescentes de ambos sexos, madres con niños < 6 meses, mujeres en edad fértil y adultos de ambos sexos > 60 años.

La información del consumo de alimentos y bebidas se recabó mediante un recordatorio de 24 horas, aplicado por nutricionistas entrenados en la técnica. Se consignó el momento de comida, la cantidad y el tipo de alimento o bebida consumido con la especificación de la marca comercial para los productos industrializados. En los < 13 años, la información fue brindada

por las madres o los responsables del cuidado del niño/a. La información acerca del consumo de suplementos de vitaminas y/o minerales se reunió a partir de la indagación sobre el consumo del día previo. Se recolectó la marca comercial, la dosis y el momento de consumo.

Para obtener el contenido de hierro y ácido fólico de alimentos y bebidas, se utilizaron las tablas de composición nutricional de *Argenfoods*,¹⁰ del Sistema de Análisis y Registro de Alimentos –*software SARA*–,¹¹ de la base de datos del Departamento de Agricultura de Estados Unidos –*United States Department of Agriculture, USDA*–¹² y la información declarada en el rotulado nutricional para los fortificados. El contenido de hierro y ácido fólico de los suplementos se obtuvo de la información provista por cada laboratorio.

Luego fueron categorizados, de acuerdo con la procedencia del hierro y ácido fólico, en los siguientes: 1. Contenido natural (alimentos o bebidas sin adición de hierro o ácido fólico); 2. Harina de trigo (harina de trigo refinada enriquecida, Ley N° 25630, y sus subproductos, como, panificados y galletitas); 3. Leche del Plan Materno Infantil (PMI) enriquecida con hierro, zinc y vitamina C; 4. Fortificados (alimentos y bebidas fortificados con hierro y/o ácido fólico); 5. Suplementos de hierro o ácido fólico.

El análisis estadístico se realizó considerando la ponderación muestral, una técnica estadística que permite corregir desequilibrios en la muestra y obtener datos con mejor representatividad poblacional. Se calcularon medidas de posición, dispersión y porcentajes.

Consideraciones éticas

Todos los aspectos involucrados en el desarrollo de este proyecto se realizaron adhiriendo a las normativas vigentes nacionales e internacionales. Los adultos participantes y los responsables de los niños y adolescentes firmaron un consentimiento informado.

RESULTADOS

Se evaluaron 5369 individuos. La *Tabla 1* muestra las principales características de cada grupo evaluado. En relación con el hierro, la totalidad de los individuos evaluados consumieron alimentos que naturalmente lo contenían y más del 90 % de los > 2 años consumió harina de trigo enriquecida o alimentos elaborados (*Tabla 2*). Los alimentos fortificados en forma voluntaria mostraron una mayor variabilidad; siete de cada diez niños de

7 a 23 meses incorporaron hierro a partir de estos, básicamente, fórmulas y alimentos infantiles, y uno de cada diez adultos mayores lo hizo. El consumo de leche del PMI era muy bajo, y los suplementos de hierro eran incorporados por un tercio de los niños menores de 2 años, y alrededor del 5 % de los adultos mayores y madres de niños menores de 6 meses.

El contenido natural de los alimentos proveía dos tercios del hierro total y la harina de trigo enriquecida contribuía con un tercio. Los valores más bajos se observaron en los niños de 7 a 23 meses y en los de 2 a 4 años (Tabla 2 y Figura 1). Por su parte, los alimentos fortificados, en promedio, aportaron el 7 % en la población total, y la leche del PMI, el 1 % en los niños

TABLA 1. Características de la muestra (n = 5369)

	7 a 23 meses	Niños/as 2 a 4 años	5 a 12 años	Adolescentes de 13 a 18 años	Madres con niños < 6 meses	Mujeres de 19 a 49 años	Adultos > 60 años
Muestra (n)	636	765	1067	920	555	854	572
Muestra ponderada (N)	62 881	129 369	311 877	212 202	26 786	688 508	629 207
Edad (años)*	1,1 ± 0,4	2,8 ± 0,8	8,4 ± 2,2	15,2 ± 1,7	29,9 ± 6,6	33,2 ± 8,4	71,5 ± 8,0
Mujer (%)	48,9	48,7	49,2	49,9	100	100	63,1

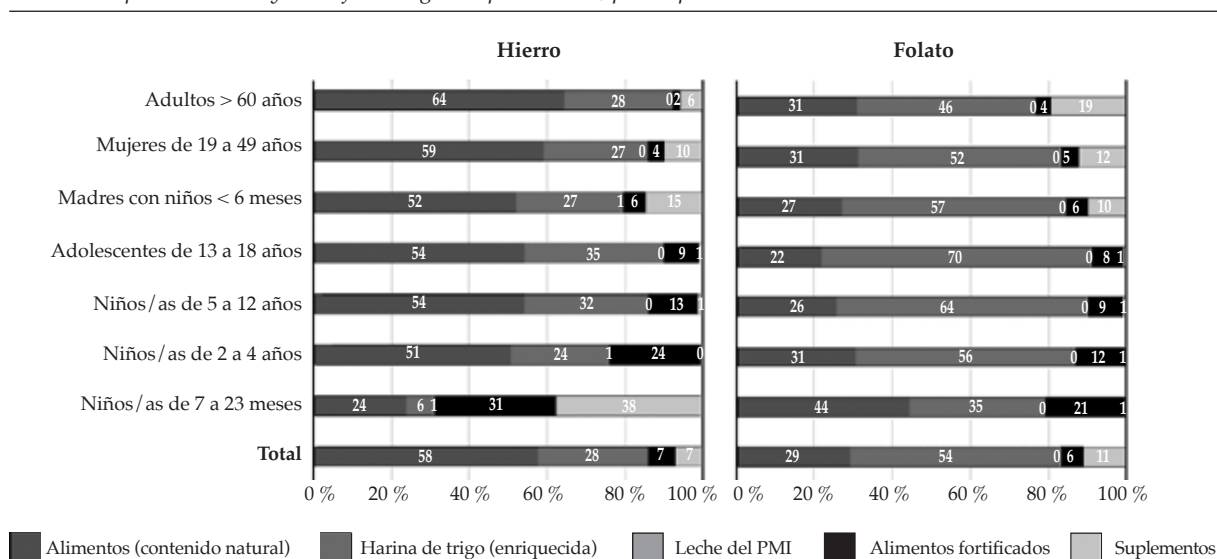
Nota: * media ± desvío estándar.

TABLA 2. Consumo de hierro según la procedencia, por etapa del ciclo vital (% de consumidores y mg/d)

	Natural % Media DE			Harina de trigo % Media DE			Leche del PMI % Media DE			Fortificados % Media DE			Suplementos % Media DE		
Total	99,9	6,6	3,8	92,4	3,2	2,6	0,5	0,0	0,4	36,7	0,8	2,3	5,5	0,8	8,3
Niños/as															
7 a 23 meses	99,4	3,0	2,1	72,5	0,8	1,0	1,4	0,1	1,5	69,5	3,9	4,2	30,2	4,8	8,7
2 a 4 años	100,0	4,5	2,7	95,2	2,2	1,8	1,0	0,1	0,8	54,4	2,1	3,3	0,8	0,0	0,2
5 a 12 años	99,9	5,9	3,1	96,4	3,5	2,6	0,1	0,0	0,1	45,9	1,4	2,7	0,4	0,2	3,2
Adolescentes															
de 13 a 18 años	99,9	7,2	4,2	95,2	4,7	3,6	0,1	0,0	0,4	34,0	1,2	3,0	1,4	0,1	1,6
Madres con niños															
< 6 meses	100,0	7,3	4,2	94,4	3,8	2,8	1,3	0,1	1,0	22,2	0,8	2,2	5,0	2,1	11,8
Mujeres de 19 a 49 años	100,0	6,9	3,6	92,4	3,1	2,5	0,0	0,0	0,0	16,2	0,5	1,7	2,9	1,2	12,5
Adultos > 60 años	100,0	7,3	4,2	96,7	3,2	2,2	0,0	0,0	0,0	9,6	0,2	0,9	5,1	0,7	5,5

DE: desvío estándar; PMI: Plan Materno Infantil.

FIGURA 1. Aporte de hierro y ácido fólico según la procedencia, por etapa del ciclo vital (%)



PMI: Plan Materno Infantil.

menores de 4 años y en las madres de niños de 0 a 6 meses. El aporte de alimentos fortificados se condijo con su mayor o menor consumo a lo largo del ciclo vital; en los niños de 7 a 23 meses, representó un tercio de su ingesta diaria; en los de 2 a 4 años, alcanzó una cuarta parte y, en adultos mayores de 60 años, apenas el 2 % de la ingesta total de hierro provenía de alimentos fortificados (Tabla 2 y Figura 1).

El consumo de folatos de origen natural alcanzaba a más del 99 % de los individuos y su aporte por alimentos fortificados en forma voluntaria era mayor que el observado para el hierro. Cerca de la mitad de la población incorporaba en su alimentación folatos a través de alimentos fortificados, con una frecuencia decreciente a lo largo del ciclo vital. En los menores de 2 años, siete de cada diez los incorporaba y, en los adultos mayores, tres de cada diez. El consumo de suplementos de folatos se concentraba en mujeres adultas y adultos mayores, y, en menor proporción, en los niños y adolescentes (Tabla 3).

La harina de trigo enriquecida era la principal fuente de folato de la alimentación de la población evaluada. Contribuía con más de la mitad, seguida por los alimentos que lo contenían en forma natural y luego los fortificados en forma voluntaria. El aporte de la harina de trigo oscilaba entre el 35 % y el 70 % en niños de 7 a 23 meses y adolescentes, respectivamente. El ácido fólico de origen natural mostraba el valor más bajo en los adolescentes (el 22 %) y el más alto en los niños de 7 a 23 meses (el 44 %). El aporte de los alimentos fortificados en forma voluntaria disminuía a medida que aumentaba la edad: en los niños de 7 a 23 meses, representaba el 21 %; el 12 % en los de 2 a 4 años y menos del 10 % en el resto de los

grupos. Los suplementos aportaban el 19 % del total consumido por los adultos mayores y más del 10 % en las madres y mujeres en edad fértil, mientras que, por el bajo consumo de suplementos en las otras etapas de la vida, el aporte de los suplementos era mínimo (Tabla 3 y Figura 1).

DISCUSIÓN

La carencia de micronutrientes es un tema de creciente interés,¹³ debido a que contribuye, de manera sustancial, a la carga mundial de morbilidad y porque, además, es un problema de salud pública que afecta tanto a países desarrollados como en vías de desarrollo y a las poblaciones vulnerables en mayor medida.⁴ Una dieta equilibrada que sea adecuada en cuanto a todos los nutrientes es la mejor manera para prevenir carencias, pero, para ello, es necesario el acceso universal a alimentos adecuados y hábitos de alimentación apropiados.

Es por esto por lo que se han implementado estrategias para prevenir carencias de aquellos nutrientes que suponen problemas de salud pública, como yodo, vitamina A, hierro y ácido fólico, entre otros. La fortificación de alimentos, tanto obligatoria (enriquecimiento) como voluntaria (fortificación), masiva o focalizada, es considerada una intervención de salud pública costo-efectiva para el control de la carencia de micronutrientes y tiene la ventaja doble de proporcionar nutrientes a grandes segmentos de la población sin necesitar de cambios radicales en los patrones de consumo de alimentos. El suplemento específico a grupos de riesgo o vulnerables mejora más rápidamente el estado nutricional.⁴ No se han encontrado datos locales disponibles sobre la procedencia de consumo de hierro y ácido fólico.

TABLA 3. Consumo de ácido fólico según la procedencia, por etapa del ciclo vital (% de consumidores y mg/d)

	Natural			Harina de trigo			Fortificados			Suplementos		
	%	Media	DE	%	Media	DE	%	Media	DE	%	Media	DE
Total	99,8	130	115	92,4	239	234	46,2	26	51	1,9	49	612
Niños/as												
7 a 23 meses	99,2	79	60	72,5	62	89	70,9	37	43	0,0	0	0
2 a 4 años	99,9	87	58	95,2	160	164	60,3	36	49	0,1	1	34
5 a 12 años	99,9	105	85	96,4	264	239	56,4	36	51	0,3	4	140
Adolescentes de 13 a 18 años	99,9	114	96	95,2	361	324	44,2	41	76	1,4	3	41
Madres con niños < 6 meses	100,0	136	128	94,4	288	233	32,1	28	60	4,9	49	431
Mujeres de 19 a 49 años	99,9	135	116	92,4	226	222	27,3	21	46	3,4	53	676
Adultos > 60 años	99,8	157	134	96,7	232	206	26,6	20	43	5,3	97	838

DE: desvío estándar.

Los resultados muestran la importante contribución al consumo de hierro y ácido fólico de los alimentos enriquecidos y fortificados, especialmente, el ácido fólico de la harina de trigo, que duplica el aporte natural de los alimentos, y el hierro de fórmulas y alimentos infantiles fortificados, que contribuye, en gran medida, a la ingesta en los niños. El aporte de los suplementos es significativo en grupos específicos, como el hierro en los < 2 años, para los cuales existen directrices que así lo indican.⁶ Por las características de la dieta argentina, el hierro natural de los alimentos, que contribuye con más de la mitad del consumo, mayormente, proviene de carnes, por lo que se considera una mayor biodisponibilidad,¹⁴ en relación con el proveniente de otros alimentos que lo contienen en forma natural, como vegetales y legumbres, y del incorporado mediante la fortificación o el enriquecimiento. La harina de trigo es enriquecida con sulfato ferroso, que es un compuesto de buena biodisponibilidad.⁴

El enriquecimiento de harina de trigo con hierro es una norma en 84 países y, con ácido fólico, en 80 países,¹⁵ y la evidencia ha demostrado que el enriquecimiento de la harina de trigo con hierro reduce la anemia por deficiencia de hierro¹⁶ y, con ácido fólico, disminuye los defectos del tubo neural, deficiencia de folato y anemia por deficiencia de folato.¹⁷ El consumo de ácido fólico a partir de harina de trigo y alimentos elaborados con ella es la principal fuente en la dieta en todos los grupos etarios, a excepción de los niños de 7 a 23 meses.

Estos datos concuerdan con los observados en el análisis realizado a partir de las encuestas de gastos de hogares,¹⁴ que demostró que más de dos terceras partes de la ingesta aparente de folatos de la población argentina provenía de harina, panificados y galletitas, y que el consumo de ácido fólico se había cuádruplicado luego de la implementación de la ley, y la harina y los derivados eran los principales responsables del aumento (de 64 ug en 1996-97 a 588 ug en 2012-13, por día por adulto equivalente). Además, a nivel nacional, el enriquecimiento de la harina de trigo con ácido fólico se asoció con ingestas y niveles séricos adecuados de folatos en las mujeres, y se observó una reducción significativa en la prevalencia y mortalidad de los defectos del tubo neural.⁸

En el caso del hierro, la harina de trigo tiene una contribución importante pero menor que los folatos. Del análisis de la Encuesta Nacional

de Gastos de Hogares¹⁴ se desprende que los productos elaborados con harina aportan cerca de la mitad (el 44 %) del hierro de la dieta de la población argentina, con un aumento entre la primera y la última encuesta como consecuencia de la ley, en la que la harina de trigo y los derivados pasaron de aportar 3,5 mg en 1996-97 a 7,0 mg en 2012-13 por día por adulto equivalente. Los alimentos fortificados en forma voluntaria representan una opción cada vez más frecuente en el mercado, especialmente, aquellos orientados a grupos poblacionales específicos. En los resultados, se observa que, si bien están presentes en todos los grupos etarios evaluados, su presencia decrece a medida que aumenta la edad.

Una de las principales fortalezas de este trabajo es el uso de una gran muestra representativa de cada etapa del ciclo vital de una de las principales ciudades del país. Entre las limitaciones, es necesario considerar que se utilizó un recordatorio de 24 horas como fuente de obtención de la información de consumo, que es un buen método para estimar la ingesta media, pero puede subestimar el porcentaje de consumidores y, cuando solo se realiza uno, no es suficiente para calcular el riesgo de ingesta inadecuada. Otra limitación para considerar es la dificultad de diferenciar el contenido natural de hierro y ácido fólico en los alimentos fortificados y enriquecidos, por lo cual se consideró el contenido total como el total de cada categoría, lo que, posiblemente, sobrestimó el aporte de ambas categorías.

Contar con información sobre las fuentes que proveen hierro y ácido fólico en la dieta a lo largo del ciclo vital es muy importante en términos de evaluar el impacto poblacional de las políticas de enriquecimiento, el aporte natural de los alimentos y el consumo de alimentos fortificados. Para complementar y ampliar esta información, sería de gran interés evaluar el riesgo de ingesta inadecuada, tanto insuficiente como excesiva, la cobertura de recomendaciones, como así también el estado nutricional con respecto a estos nutrientes, especialmente, en los grupos poblacionales de riesgo. Los datos de este trabajo demuestran que, además del aporte natural de los alimentos, la harina de trigo enriquecida representa una importante contribución en el consumo de ácido fólico y hierro de toda la población, mientras que los alimentos fortificados y los suplementos tienen una participación diferente según el grupo etario. ■

REFERENCIAS

1. Fulgoni VL 3rd, Keast DR, Bailey RL, Dwyer J. Foods, fortificants, and supplements: Where do Americans get their nutrients? *J Nutr*. 2011; 141(10):1847-54.
2. World Health Organization. WHO Meeting on estimating appropriate levels of vitamins and minerals for food fortification programmes: The WHO Intake Monitoring, Assessment and Planning Program (IMAPP): meeting report. Geneva: WHO; 2010.
3. Ministerio de Salud de la Nación. Alimentos de régimen o dietéticos. Artículo 1347 - (Res 1542, 12.09.90). En Código Alimentario Argentino. 2013. [Acceso: 22 de octubre de 2019]. Disponible en: http://www.alimentosargentinos.gob.ar/contenido/marco/CAA/Capitulo_17.htm.
4. Allen L, De Benoist B, Dary O, Hurrell R (eds.). Guidelines on food fortification with micronutrients. París: World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations; 2006.
5. Abeyá Gilardon E, Calvo E, Durán P, Longo E, et al. Evaluación del estado nutricional de niñas, niños y embarazadas mediante antropometría. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2009.
6. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional, Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(4):406-8.
7. Ministerio de Salud de la Nación. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados. Buenos Aires: MINSAL; 2007.
8. Calvo E, Biglieri A. Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(6):492-8.
9. Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Primera Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires. Documento de resultados 2011. Buenos Aires; MINSAL; 2013.
10. Argenfoods. Tablas de composición de alimentos. Universidad de Luján; 2016. [Acceso: 22 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.argenfoods.unlu.edu.ar/Tablas/Tabla.htm>.
11. Ministerio de Salud de la Nación, Dirección Nacional de Salud Materno Infantil. Software SARA. Sistema de Análisis y Registro de Alimentos, Versión 1.2.22 ed. 2007.
12. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Food Data Central. [Acceso: 22 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://fdc.nal.usda.gov/>.
13. Mozaffarian D, Rosenberg I, Uauy R. History of modern nutrition science-implications for current research, dietary guidelines, and food policy. *BMJ*. 2018; 361:k2392.
14. Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. La mesa argentina en las últimas dos décadas. Cambios en el patrón de consumo de alimentos y nutrientes (1996-2013). Buenos Aires: CESNI; 2016.
15. Pachón H. History of Food Fortification. New Delhi: Food Fortification initiative; 2016.
16. Pachón H, Spohrer R, Mei Z, Serdula MK. Evidence of the effectiveness of flour fortification programs on iron status and anemia: a systematic review. *Nutr Rev*. 2015; 73(11):780-95.
17. Arth A, Kancharla V, Pachón H, Zimmerman S, et al. A 2015 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016; 106(7):520-9.

Iron and folic acid: natural, enriched, fortified, and supplements. Analysis of food sources in the Autonomous City of Buenos Aires

María E. Zapata, B.S. and Magister^a, Alicia Roviroso, Biochemist,^a and Esteban Carmuega, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Fortification and supplementation are two strategies for micronutrient deficiency prevention. The objective of this study was to describe the source of iron and folic acid intake throughout the life cycle in the population of the Autonomous City of Buenos Aires.

Population and methods. Analysis of the information collected in the First Survey on Nutritional Food Intake of the Autonomous City of Buenos Aires (2011), which had a probability cluster sampling design. Consumption was assessed by means of a 24-hour recall. Iron and folic acid intake was estimated and categorized into natural content, enriched wheat flour, milk from the Maternal and Child Plan, fortified foods, and supplements.

Results. Out of the 5369 studied individuals, practically all got iron and folic acid from natural contents (58 % and 29 % of intake, respectively). More than 90 % consumed enriched wheat flour, which provided 28 % of iron and 54 % of folic acid. Fortified food consumption and intake varied greatly. Milk intake from the Maternal and Child Plan was small, even in specific groups. Intake from supplements was low, except in children < 2 years old (30 % consumed iron supplements, which accounted for 38 % of iron).

Conclusion. In addition to natural intake from foods, enriched wheat flour accounted for a major source of folic acid and iron in this population; intake from fortified foods and supplements varied by age group.

Key words: iron, folic acid, food consumption, fortified foods, dietary supplements.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.160>

To cite: Zapata ME, Roviroso A, Carmuega E. Iron and folic acid: natural, enriched, fortified, and supplements. Analysis of food sources in the Autonomous City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):160-165.

INTRODUCTION

Nutrients may be obtained from food natural content, nutrients added to certain foods,¹ and supplements. Nutrient addition may be mandatory when there is an insufficient intake in the population with negative consequences for public health (food enrichment) or may be done through voluntary fortification, promoted by the food industry,² to meet the specific nutritional requirements of a healthy population and to add value to sales.

In our country, the Argentine Food Code regulates which foods may be fortified and the fortification levels.³ Fortification and enrichment are some of the main approaches to improve vitamin and mineral consumption at a population level due to their relatively low cost and proven benefits, and are considered one of the most cost-effective public health interventions in populations with micronutrient deficiencies.²

Argentina has implemented three food enrichment strategies. In 1967, Law no. 17259 established the addition of iodine to salt for human and animal use. Since 2001, Law no. 25459 stipulated the mandatory addition of iron, zinc, and vitamin C to whole milk powder distributed through food programs to pregnant and breastfeeding women and children < 2 years old. In 2002, for the purpose of preventing anemia and neural tube defects, Law no. 25630 established wheat flour enrichment with iron and folic acid, and the restoration of thiamin, riboflavin, and niacin lost during wheat milling, a common practice in many countries in the region and worldwide.⁴ Prophylactic supplementation is recommended in risk groups.^{5,6}

a. Child Nutrition Study Center
Dr. Alejandro O'Donnell (Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil Dr. Alejandro O'Donnell),
Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
María Elisa Zapata, B.S. and Magister:
mezapata@cesni.org.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 2-22-2019
Accepted: 10-21-2019

Iron deficiency and anemia are universal public health problems due to their consequences on individual health and on social and / or financial aspects that affect all countries to different extents. Anemia affects people of all ages, but it predominates in young children, women of childbearing potential, and pregnant women.⁶ As per the data from the National Survey on Nutrition and Health of 2005, in Argentina, 16 % of children < 5 years, 35 % of children aged 6-24 months, 20 % of women of childbearing potential, and 30 % of pregnant women had anemia.⁷ The relation between neural tube defects and folic acid has been described in several clinical and experimental trials. In Argentina, wheat flour enrichment has been associated with adequate serum folate levels and folate intake in women.⁸

Available information on the source of micronutrients consumed in our country is limited. The objective of this study was to describe iron and folic acid intake based on their source in each stage of the life cycle in the population of the Autonomous City of Buenos Aires (CABA).

POPULATION AND METHODS

This was a descriptive, cross-sectional study. The information collected from the First Survey on Nutritional Food Intake of the City of Buenos Aires (EAN-CABA),⁹ conducted between May and November 2011 with a probability cluster sampling design of individuals in different stages of their life cycle, from children aged 7 months to 12 years, adolescents, mothers of infants < 6 months old, women of childbearing potential to adults >60 years. The information about food and beverage consumption was collected using the 24-hour recall interview method by nutritionists trained on this technique. The following data were collected and recorded: the time food was consumed and the amount and type of food or beverage consumed, specifying the trademark in the case of industrialized products. For children < 13 years, information was provided by their mothers or caregivers. Information about vitamin and / or mineral supplement consumption was obtained in relation to the previous day. The supplement trademark, dosage, and time of consumption were recorded.

Iron and folic acid content in foods and beverages was established based on nutrient composition tables from Argenfoods,¹⁰ the Food Analysis and Registration System software,¹¹ (*Sistema de Análisis y Registro de Alimentos*, SARA)

the United States Department of Agriculture (USDA) database¹² and the information provided in the nutrition facts label of fortified foods. Iron and folic acid content from supplements was established based on the information provided by each pharmaceutical company.

Based on the source of iron and folic acid, the following categories were established: 1. Natural content (foods or beverages without added iron or folic acid); 2. Wheat flour (refined and enriched wheat flour, as per Law no. 25630, and its byproducts, such as bread and cookies); 3. Milk provided by the Maternal and Child Plan (MCP), enriched with iron, zinc, and vitamin C; 4. Fortified foods (foods and beverages fortified with iron and / or folic acid); 5. Iron or folic acid supplements.

The statistical analysis was done considering the weighted sample, a statistical technique that allows to correct for sample imbalances and obtain data with better population representativeness. Measures of position, dispersion, and percentage were estimated.

Ethical considerations

All aspects related to the development of this project have been conducted in accordance with valid national and international standards. An informed consent was signed by participating adults and caregivers of children and adolescents.

RESULTS

A total of 5369 individuals were assessed. *Table 1* shows the main characteristics of each studied group. In relation to iron, all studied individuals consumed foods naturally containing iron, and more than 90 % of those > 2 years consumed enriched wheat flour or processed foods (*Table 2*). Voluntarily fortified foods varied greatly; 7 out of 10 children aged 7-23 months got iron from these, basically, infant formula and foods, as well as 1 out of 10 adults. The consumption of milk from the MCP was very low, whereas iron supplements were used by one third of children < 2 years old and approximately 5 % of older adults and mothers of infants <6 months old.

Two-thirds of total iron was obtained from food's natural content, while one third came from enriched wheat flour. The lowest values were observed in children aged 7-23 months and 2-4 years (*Table 2* and *Figure 1*). On their side, fortified foods provided, on average, 7 % in the total population, whereas milk from the MCP, 1 % in children < 4 years old and mothers of infants

< 6 months old. Total iron intake from fortified foods was consistent with a greater or lower consumption throughout the life cycle; in children aged 7-23 months, it accounted for one third of the daily intake; in children aged 2-4 years, one fourth; and in adults >60 years, barely 2 % (Table 2 and Figure 1).

In more than 99 % of individuals, folate consumption came from natural food content, while voluntarily fortified foods provided higher levels than those observed for iron. Almost half of the population got folates from fortified foods, but its frequency decreased throughout the life cycle. In children < 2 years old, 7 out

TABLE 1. Sample characteristics (n = 5369)

	7-23 months old	Children 2-4 years old	5-12 years old	Adolescents 13-18 years old	Mothers of infants < 6 months old	Women 19-49 years old	Adults > 60 years old
Sample (n)	636	765	1067	920	555	854	572
Weighted sample (N)	62 881	129 369	311 877	212 202	26 786	688 508	629 207
Age (years)*	1.1 ± 0.4	2.8 ± 0.8	8.4 ± 2.2	15.2 ± 1.7	29.9 ± 6.6	33.2 ± 8.4	71.5 ± 8.0
Female (%)	48.9	48.7	49.2	49.9	100	100	63.1

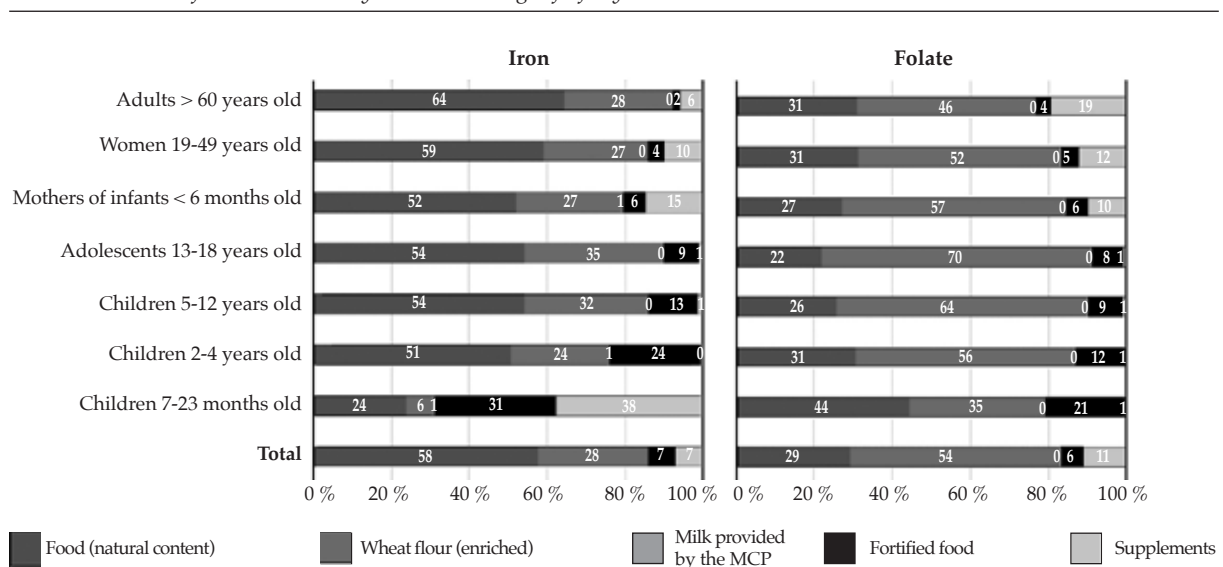
Note: * mean ± standard deviation.

TABLE 2. Iron consumption by source and stage of life cycle (% of consumers and mg/d)

	Natural			Wheat flour			Milk provided by the MCP			Fortified food			Supplements		
	%	Mean	SD	%	Mean	SD	%	Mean	SD	%	Mean	SD	%	Mean	SD
Total	99.9	6.6	3.8	92.4	3.2	2.6	0.5	0.0	0.4	36.7	0.8	2.3	5.5	0.8	8.3
Children															
7-23 months old	99.4	3.0	2.1	72.5	0.8	1.0	1.4	0.1	1.5	69.5	3.9	4.2	30.2	4.8	8.7
2-4 years old	100.0	4.5	2.7	95.2	2.2	1.8	1.0	0.1	0.8	54.4	2.1	3.3	0.8	0.0	0.2
5-12 years old	99.9	5.9	3.1	96.4	3.5	2.6	0.1	0.0	0.1	45.9	1.4	2.7	0.4	0.2	3.2
Adolescents															
13-18 years old	99.9	7.2	4.2	95.2	4.7	3.6	0.1	0.0	0.4	34.0	1.2	3.0	1.4	0.1	1.6
Mothers of infants															
<6 months old	100.0	7.3	4.2	94.4	3.8	2.8	1.3	0.1	1.0	22.2	0.8	2.2	5.0	2.1	11.8
Women 19-49 years old	100.0	6.9	3.6	92.4	3.1	2.5	0.0	0.0	0.0	16.2	0.5	1.7	2.9	1.2	12.5
Adults >60 years old	100.0	7.3	4.2	96.7	3.2	2.2	0.0	0.0	0.0	9.6	0.2	0.9	5.1	0.7	5.5

SD: standard deviation; MCP: Maternal and Child Plan.

FIGURE 1. Iron and folic acid intake by source and stage of life cycle (%)



MCP: Maternal and Child Plan.

of 10 included folates in their diet, while this was observed in 3 out of 10 older adults. Folate supplement consumption predominated in adult women and older adults and, to a lesser extent, in children and adolescents (*Table 3*).

Enriched wheat flour was the main source of dietary folate in the studied population. It provided more than half of folate intake, followed by natural food content and voluntarily fortified foods. Wheat flour intake ranged from 35 % to 70 % in children aged 7-23 months and adolescents, respectively. The lowest level of folic acid intake from natural sources was found in adolescents (22 %), and the highest, in children aged 7-23 months (44 %). Intake from voluntarily fortified foods decreased as the population's age increased: in children aged 7-23 months, it accounted for 21 %; in children aged 2-4 years, 12 %; and in the rest of the groups, less than 10 %. Supplements provided 19 % of total folic acid consumed by older adults and more than 10 % of that consumed by mothers and women of childbearing potential, whereas intake from supplements was minimal in the other stages of the life cycle due to a low supplement use (*Table 3* and *Figure 1*).

DISCUSSION

Micronutrient deficiency is a topic of growing interest¹³ because it substantially contributes to the worldwide burden of morbidity and also because it is a public health problem that affects both developing and developed countries, especially vulnerable populations.⁴ A balanced diet that contains an adequate quantity of nutrients is the best way to prevent any deficiency but, to this end, it is necessary to provide universal access to adequate foods and appropriate eating habits.

For this reason, strategies have been implemented in order to prevent nutrient deficiencies that entail public health problems, including iodine, vitamin A, iron, and folic acid, among others. Food fortification, both mandatory (enrichment) and voluntary (fortification), either mass or targeted, is considered a cost-effective public health intervention for the management of micronutrient deficiencies and offers the double benefit of providing nutrients to large segments of the population without the need to make radical changes in food consumption patterns. Specific supplementation in risk or vulnerable groups improves nutritional status even more quickly.⁴ There are no local data available about the source of iron and folic acid intake.

Our results show the important contribution of enriched and fortified foods to iron and folic acid intake, especially, wheat flour enriched with folic acid, which doubles the natural food content, and iron fortified infant food and formulas, which largely contribute to iron intake in children. Supplements account for a significant intake in specific groups, like the use of iron in children < 2 years, which has been established in guidelines.⁶

Given the characteristics of the Argentine diet, natural iron from foods, which accounts for more than half of iron consumption, comes mostly from meat, so it is considered to have a greater bioavailability,¹⁴ compared to that from other foods naturally containing iron, like vegetables and legumes, and to that obtained from fortification or enrichment. Wheat flour is enriched with ferrous sulfate, which has demonstrated an adequate bioavailability.⁴

Enrichment of wheat flour with iron is regulated in 84 countries, and with folic acid, in

TABLE 3. Folic acid consumption by source and stage of life cycle (% of consumers and mg/d)

	Natural			Wheat flour			Fortified food			Supplements		
	%	Mean	SD	%	Mean	SD	%	Mean	SD	%	Mean	SD
Total	99.8	130	115	92.4	239	234	46.2	26	51	1.9	49	612
Children												
7-23 months old	99.2	79	60	72.5	62	89	70.9	37	43	0.0	0	0
2-4 years old	99.9	87	58	95.2	160	164	60.3	36	49	0.1	1	34
5-12 years old	99.9	105	85	96.4	264	239	56.4	36	51	0.3	4	140
Adolescents 13-18 years old	99.9	114	96	95.2	361	324	44.2	41	76	1.4	3	41
Mothers of infants <6 months old	100.0	136	128	94.4	288	233	32.1	28	60	4.9	49	431
Women 19-49 years old	99.9	135	116	92.4	226	222	27.3	21	46	3.4	53	676
Adults >60 years old	99.8	157	134	96.7	232	206	26.6	20	43	5.3	97	838

SD: standard deviation.

80 countries.¹⁵ The evidence has demonstrated that wheat flour enriched with iron reduces iron deficiency anemia¹⁶ and that enriched with folic acid reduces neural tube defects, folate deficiency, and folate deficiency anemia.¹⁷ Folic acid intake from wheat flour and products prepared with wheat flour is the main dietary source in all age groups, except in children aged 7-23 months.

These data are consistent with those observed in the analysis of surveys of household expenditures,¹⁴ which showed that more than two thirds of apparent folate intake in the Argentine population came from flour, bread, and cookies, that folic acid intake had quadrupled after the implementation of the law, and that flour and its byproducts were the main reason for the increase in intake (from 64 μ g in 1996-97 to 588 μ g in 2012-13, per day per adult equivalent). In addition, at a national level, wheat flour enriched with folic acid was associated with adequate folate intake and serum levels in women, and the prevalence of neural tube defects and its associated mortality decreased significantly.⁸

In the case of iron, wheat flour is a major source, but smaller than that of folates. The analysis of the National Survey on Household Expenditures¹⁴ showed that wheat products provide almost half (44 %) of dietary iron in the Argentine population, and that there was an increase between the first and the most recent survey as a result of the law, increasing the intake from wheat flour and its byproducts from 3.5 mg in 1996-97 to 7.0 mg in 2012-13 per day per adult equivalent. Voluntarily fortified foods are becoming a more common option in the market, especially those targeted for specific population groups. As per our results, it has been observed that although they are present in all studied age groups, their presence reduces as age increases.

One of the main strengths of this study is the use of a large, representative sample of each stage of the life cycle in one of the main Argentine cities. In relation to the limitations of the study, it is worth noting that a 24-hour recall interview was used as the source of information about intake. This is a good method to estimate the mean intake, but might underestimate the percentage of consumers and, when only one is done, it is not enough to estimate the risk for an inadequate intake. Another limitation that is worth taking into account is the difficulty to discriminate between the natural content of iron and folic acid in fortified and enriched foods, so the total content was considered as the total for

each category, which possibly overestimated the intake in both categories.

Having information about the sources of dietary iron and folic acid throughout the life cycle is very relevant to the assessment of the impact of enrichment policies on the population, the natural intake from food, and the consumption of fortified foods. In order to complement and even extend the scope of this information, it would be useful to assess the risk of an inadequate intake, both insufficient and excessive, the coverage of recommendations, and the nutritional status of these nutrients, especially in population groups at risk. The data of this study have demonstrated that, in addition to natural intake from foods, enriched wheat flour accounts for a major source of folic acid and iron in this population; whereas intake from fortified foods and supplements varies by age group. ■

REFERENCES

1. Fulgoni VL 3rd, Keast DR, Bailey RL, Dwyer J. Foods, fortificants, and supplements: Where do Americans get their nutrients? *J Nutr*. 2011; 141(10):1847-54.
2. World Health Organization. WHO Meeting on estimating appropriate levels of vitamins and minerals for food fortification programmes: The WHO Intake Monitoring, Assessment and Planning Program (IMAPP): meeting report. Geneva: WHO; 2010.
3. Ministerio de Salud de la Nación. Alimentos de régimen o dietéticos. Artículo 1347 - (Res 1542, 12.09.90). In: Código Alimentario Argentino. 2013. [Accessed on: October 22nd, 2019]. Available at: http://www.alimentosargentinos.gob.ar/contenido/marco/CAA/Capitulo_17.htm.
4. Allen L, De Benoist B, Dary O, Hurrell R (eds.). Guidelines on food fortification with micronutrients. Paris: World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations; 2006.
5. AbeyáGilardon E, Calvo E, Durán P, Longo E, et al. Evaluación del estado nutricional de niñas, niños y embarazadas mediante antropometría. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2009.
6. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional, Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(4):406-8.
7. Ministerio de Salud de la Nación. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados. Buenos Aires: MINSAL; 2007.
8. Calvo E, Biglieri A. Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(6):492-8.
9. Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Primera Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires. Documento de resultados 2011. Buenos Aires; MINSAL; 2013.
10. Argenfoods. Tablas de composición de alimentos. Universidad de Luján; 2016. [Accessed on: October 22nd, 2019]. Available at: <http://www.argenfoods.unlu.edu.ar/Tablas/Tabla.htm>.

11. Ministerio de Salud de la Nación, Dirección Nacional de Salud Materno Infantil. Software SARA. Sistema de Análisis y Registro de Alimentos, Versión 1.2.22 ed. 2007.
12. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Food Data Central. [Accessed on: October 22nd, 2019]. Available at: <https://fdc.nal.usda.gov/>.
13. Mozaffarian D, Rosenberg I, Uauy R. History of modern nutrition science-implications for current research, dietary guidelines, and food policy. *BMJ*. 2018; 361:k2392.
14. Zapata ME, Roviroso A, Carmuega E. La mesa argentina en las últimas dos décadas. Cambios en el patrón de consumo de alimentos y nutrientes (1996-2013). Buenos Aires: CESNI; 2016.
15. Pachón H. History of Food Fortification. New Delhi: Food Fortification initiative; 2016.
16. Pachón H, Spohrer R, Mei Z, Serdula MK. Evidence of the effectiveness of flour fortification programs on iron status and anemia: a systematic review. *Nutr Rev*. 2015; 73(11):780-95.
17. Arth A, Kancharla V, Pachón H, Zimmerman S, et al. A 2015 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016; 106(7):520-9.

Calidad de vida relacionada con la salud en niños con cardiopatía congénita operados durante el primer año de vida

Health related quality of life in children with congenital heart disease that undergo cardiac surgery during their first year of life

Dra. Melina J. Saavedra^{a,b}, Dr. Alfredo Eymann^a, Dra. Lucía Pérez^a,
Dr. Julio Busaniche^a, Dra. Natalia Nápoli^b, Dr. Pablo Marantz^b y Dr. Julián Llera^a

RESUMEN

Introducción. En las últimas décadas, el desarrollo de métodos diagnósticos, técnicas quirúrgicas y cuidados intensivos, aumentó la sobrevivencia de los niños con cardiopatía congénita. En este contexto, las secuelas a largo plazo adquirieron mayor relevancia. La calidad de vida relacionada con la salud mide el impacto de las enfermedades crónicas. Nuestro objetivo fue describir la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cardiopatía congénita operados durante el primer año de vida.

Población y métodos. Estudio observacional, transversal, realizado entre agosto de 2017 y diciembre de 2018 en un hospital general universitario. Se utilizó el cuestionario PedsQL 4.0, versión genérica. Se incluyeron pacientes de entre 2 y 4 años con cardiopatía congénita operados durante el primer año de vida y niños sanos. Se compararon los resultados con *T-Test* o Wilcoxon según la distribución observada. Se consideró significativo el valor de $p < 0,05$.

Resultados. Se incluyeron 31 pacientes. El 26 % tenían ventrículo único. La primera cirugía fue, en un 61,3 %, en el período neonatal. No hubo diferencia ($p = 0,10$) entre la calidad de vida relacionada con la salud global de la población con cardiopatía congénita y de los niños sanos. Sin embargo, se observaron puntajes más bajos con diferencia estadísticamente significativa en las esferas social ($p = 0,0092$) y escolar ($p = 0,0001$).

Conclusiones. Nuestra cohorte de niños con cardiopatía congénita tiene una calidad de vida global comparable con la de los niños sanos, excepto en las escalas correspondientes a funcionamiento social y escolar.

Palabras clave: calidad de vida relacionada con la salud, cardiopatías congénitas, cirugía cardíaca, enfermedad crónica.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.166>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.166>

- a. Servicio de
Clínica Pediátrica,
Departamento de
Pediatria, Hospital
Italiano de Buenos
Aires, Ciudad
Autónoma de
Buenos Aires.
- b. Servicio de
Cardiología
Pediátrica,
Departamento de
Pediatria, Hospital
Italiano de Buenos
Aires, Ciudad
Autónoma de
Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Melina J. Saavedra:
melina.saavedra@hiba.org.ar

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 15-4-2019

Aceptado: 21-10-2019

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas son malformaciones que se presentan en 8 de cada 1000 recién nacidos vivos. Las cardiopatías congénitas sintomáticas durante el primer año de vida tienen una incidencia de 2,5 a 3 de cada 1000 nacidos vivos; son las que exhiben mayor tasa de mortalidad y requieren corrección quirúrgica temprana.¹

En las últimas décadas, como consecuencia del desarrollo de los métodos diagnósticos, como la ecografía fetal y el ecocardiograma, el diagnóstico temprano de las cardiopatías congénitas ha aumentado, lo que ha permitido el nacimiento de estos niños en instituciones con unidades neonatales de alta complejidad, servicio de cardiología y cirugía cardiovascular pediátrica o su traslado precoz a este tipo de centros.²⁻⁴

La mortalidad en el período pre- y posquirúrgico de estos pacientes disminuyó en forma significativa debido a los avances en las técnicas quirúrgicas y en los cuidados intensivos. El aumento de la sobrevivencia lleva a que algunos pacientes con estas patologías lleguen a la vida adulta.⁵ En este contexto, el neurodesarrollo y las secuelas a largo plazo en estos niños adquieren mayor relevancia. La principal secuela descrita en la literatura es el daño neurológico, con retraso en el desarrollo cognitivo y motor.⁵⁻⁸

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un concepto que surge en la década de los noventa

Cómo citar: Saavedra MJ, Eymann A, Pérez L, Busaniche J, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en niños con cardiopatía congénita operados durante el primer año de vida. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):166-172.

del siglo XX y describe la influencia de la salud y la enfermedad en la calidad de vida.⁹ Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la calidad de vida es la percepción que tienen los individuos de su posición en la vida en relación con sus metas, expectativas, normas e intereses, en el contexto cultural y sistema de valores en los que ellos viven.¹⁰ La CVRS se compone de características subjetivas, ya que incorpora la percepción que tiene el paciente o, en el caso de los pacientes pediátricos, de la apreciación de los padres acerca de la cotidianidad de sus hijos. Con la meta de observar este marcador de forma confiable, se desarrollaron cuestionarios que lograban medir y aportar evidencia empírica con base científica al proceso de toma de decisiones en salud.¹¹ Sin embargo, según estudios publicados, no necesariamente la gravedad de la enfermedad y la condición clínica del paciente se asocian con su percepción de la calidad de vida.¹²

En la Argentina, se encuentran validados algunos instrumentos que logran objetivar la CVRS.^{13,14} El PedsQL es un instrumento genérico que puede ser respondido por niños sanos, pacientes con patologías crónicas o por sus padres. Permite comparar la CVRS entre pacientes sanos y enfermos, y entre distintas patologías crónicas.

La presencia de enfermedad crónica, el requerimiento de una cirugía cardiovascular a temprana edad, la necesidad de controles médicos frecuentes y de medicación diaria podrían restringir las actividades de un niño y, por lo tanto, afectar su calidad de vida. En la Argentina, no existen publicaciones que aborden exclusivamente la CVRS en los pacientes pediátricos con cardiopatía congénita. El objetivo del estudio fue describir la CVRS en los pacientes con cardiopatía congénita operados durante el primer año de vida.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue observacional y analítico, de corte transversal. Se realizó entre agosto de 2017 y diciembre de 2018 en los Servicios de Cardiología Pediátrica y Clínica Pediátrica en un hospital general universitario donde se realizaban cirugías cardiovasculares en niños y que contaba con una Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica y un área de recuperación posquirúrgica cardiovascular.

La población de niños con cardiopatía congénita fueron los pacientes operados durante el primer año de vida en el hospital que, al momento

de la realización de la encuesta, tenían de 2 a 4 años. También se incluyeron niños sanos de 2 a 4 años que concurrieron a control de salud en los Consultorios Externos de Pediatría del hospital.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron los síndromes genéticos y otras malformaciones congénitas mayores; prematuridad menor de 30 semanas de gestación; enfermedades crónicas preexistentes, como insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática y enfermedades metabólicas y reumatológicas; diagnóstico de trastorno del espectro autista y la negativa a participar. En el grupo de niños con cardiopatía, se excluyeron, además, los que requirieron trasplante cardíaco, cateterismo cardíaco como método de corrección de la cardiopatía y los que se habían operado en otra institución. En la población de niños sanos, se excluyeron también los que requirieron internación por otro motivo durante el último año.

Los niños con cardiopatía se identificaron con el registro del Servicio de Cirugía Cardiovascular Pediátrica que se operaron entre diciembre de 2012 y agosto de 2015. Se seleccionaron por conveniencia según cumplieran los criterios de selección. La revisión de la historia clínica electrónica fue realizada por un becario de perfeccionamiento de cardiología pediátrica.

La población de niños sanos se seleccionó por conveniencia en relación 2 : 1 (2 pacientes sanos por cada paciente con cardiopatía) en la sala de espera de los Consultorios Externos de Pediatría del hospital. Se realizaron preguntas para identificar a los niños que cumplieran con los criterios de selección. Se invitó a participar a las madres, padres o tutores acompañantes que asistieron a los controles ambulatorios de Cardiología o Pediatría o por vía telefónica. Se realizó el proceso de consentimiento informado oral a los que aceptaron participar.

Instrumento de medición

El cuestionario PedsQL 4.0, versión genérica, para niños de entre 2 y 4 años está conformado por 21 ítems agrupados en 4 dimensiones (física, emocional, social, escolar) y puntajes sumarios (total, física y psicosocial). Se contesta siguiendo una escala de tipo Likert (0 = nunca fue un problema; 1 = casi nunca fue un problema; 2 = algunas veces fue un problema; 3 = frecuentemente fue un problema; 4 = casi siempre fue un problema). El cuestionario es autoadministrado y fue respondido por uno de los padres o tutores. Las respuestas fueron

transformadas a una escala de 0 a 100. Por lo tanto, los puntajes más altos se correspondían con mejor CVRS.

En ambos grupos, se analizaron las respuestas con el objetivo de describir con qué frecuencia se reportaron problemas relevantes (frecuentemente o casi siempre fue un problema) en cada esfera. Asimismo, se recolectaron los siguientes datos: sexo del niño; edad al momento de la cirugía; edad al momento de la encuesta; máximo nivel educativo de los padres; padres y hermanos convivientes; procedencia de la familia; sexo de quien respondía la encuesta; diagnóstico de cardiopatía, número de cirugías cardiovasculares durante el primer año de vida; complicaciones quirúrgicas y uso de medicación cardiológica al momento de la encuesta. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación de nuestra Institución (Protocolo número IRB00010193).

Cálculo de tamaño muestral y análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño muestral, se consideró el estudio de validación del cuestionario genérico PedsQL, versión argentina, en español.¹³ Se tomó la media del total del cuestionario de calidad de vida en el grupo de niños cardiopatas

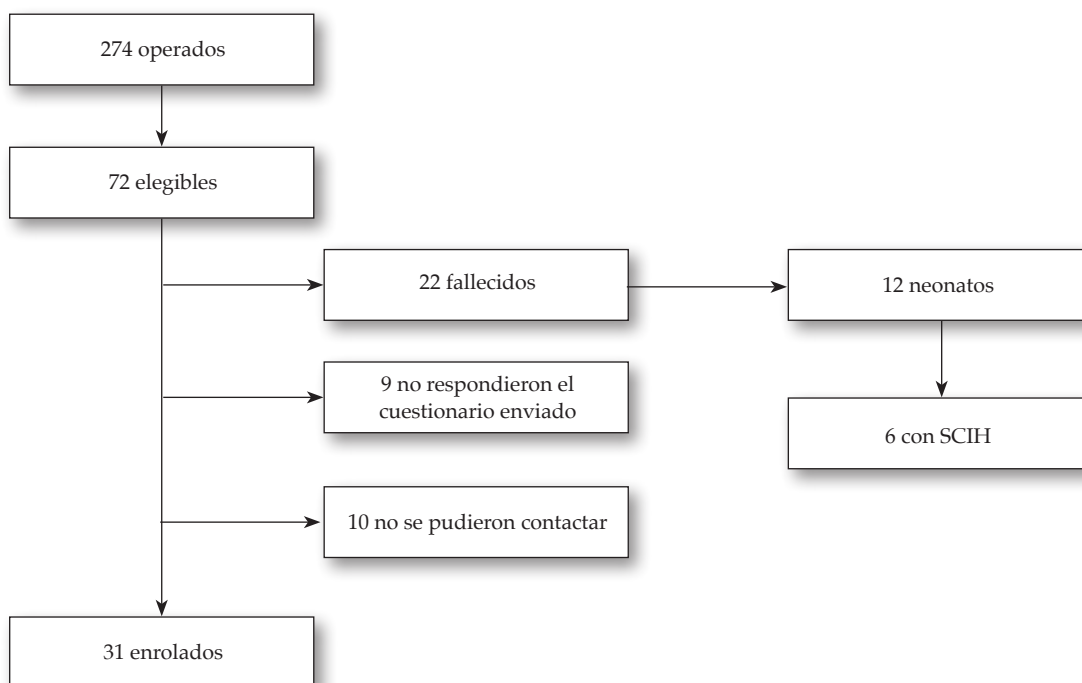
de 2 a 4 años de 74 puntos (desvío estándar –DE– 13) y la media en el grupo de niños sanos de igual edad de 82 puntos (DE 12). El cálculo fue de 30 niños con cardiopatía y de 60 niños sanos para un intervalo de confianza del 95 % y un poder del 80 % para un test a dos colas con una relación 1 : 2.

Las variables categóricas se expresaron en número absoluto y frecuencia, y las variables continuas, en media y DE o mediana y rango intercuartílico (RIC) según la distribución observada. Para el análisis estadístico, se realizó la comparación entre niños sanos y con cirugía cardiovascular mediante el test de Wilcoxon dada la distribución no paramétrica de los datos. Se utilizó el *software* Stata 13.

RESULTADOS

Se realizó la encuesta a 31 niños con cardiopatía congénita y a 62 niños sanos que cumplían con los criterios de selección (véase el diagrama de flujo en la *Figura 1*). Las características demográficas de ambos grupos se muestran en la *Tabla 1*. La mediana de edad de los niños fue de 3,3 años (RIC: 2,8-4,2) y el 76 % de las encuestas fueron respondidas por las madres. El 54 % de los padres tenía un nivel educativo

FIGURA 1. Diagrama de flujo de pacientes con cardiopatía congénita operados



SCIH: síndrome de corazón izquierdo hipoplásico.

alto con estudios universitarios finalizados. El 93 % de los padres eran convivientes y, en su mayoría, tenían un hijo (el 51 %) o dos (el 42 %). El 95 % de los niños sanos asistía al jardín de infantes, mientras que, en el grupo de niños con cardiopatía, concurría un 80 %.

El 61 % de los niños con cardiopatía eran de sexo masculino; el 51 % provenían de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y Gran Buenos Aires, y el resto eran de localidades más alejadas. Los diagnósticos de los niños con cardiopatías congénitas se muestran en la *Tabla 2*. El 26 % tenían fisiología de ventrículo único, de los cuales el 50 % se encontraba, al momento de la realización de la encuesta, en estadio Fontan.

En ese momento, el seguimiento cardiológico ambulatorio tenía una media de 41,4 meses y el 61,3 % de los pacientes tenía prescrita medicación cardiovascular. La primera cirugía fue en el período neonatal en un 61,3 %. En cuanto al número de cirugías al momento de la encuesta, el 51,3 % presentó una, y el 29 %, tres. El porcentaje de pacientes con complicaciones posquirúrgicas

fue variable dependiendo del número de cirugía. Nueve pacientes (el 29 %) presentaron complicaciones en más de una de ellas.

Nuestro estudio muestra que no se encontró diferencia ($p = 0,10$) entre la CVRS global de la población con cardiopatía congénita y de los niños sanos. Sin embargo, se observaron puntajes más bajos con diferencia estadísticamente significativa en las esferas social ($p = 0,0092$) y escolar ($p = 0,0001$) (*Tabla 3*).

Las respuestas del PedsQL muestran que el 29 % de los padres de pacientes con cardiopatía reportaron problemas relevantes (frecuentemente o casi siempre fue un problema) en, al menos, un aspecto (funcionamiento físico en el 6,4 %, funcionamiento emocional en el 19,3 %, funcionamiento social en el 9,6 % y funcionamiento escolar en el 6,4 %). Además, el 17,7 % de los padres de los niños sanos mostraron estos resultados (funcionamiento físico en el 9,6 %, funcionamiento emocional en el 9,6 %, funcionamiento social en el 1,6 %, funcionamiento escolar en el 0 %).

TABLA 1. Características demográficas de los niños sanos y con cardiopatía congénita

	Niños sanos (n = 62)	Niños con cardiopatía congénita (n = 31)	Valor de p
Sexo, n (%)			
Varón	32 (51,6)	19 (61,3)	0,37
Mujer	30 (48,4)	12 (38,7)	
Edad, mediana (RIC)	3 (2,58-4)	3,83 (3-4,41)	0,04
Localidad, n (%)			
Ciudad Autónoma de Buenos Aires	56 (90,3)	6 (19,4)	< 0,001
Gran Buenos Aires	6 (9,6)	10 (32,3)	
Menor de 400 km	-	3 (9,7)	
Entre 400 y 1000 km	-	6 (19,4)	
Más de 1000 km	-	6 (19,4)	
Sexo del padre que responde, n (%)			
Varón	10 (16,1)	12 (38,7)	0,016
Mujer	52 (83,9)	19 (61,3)	
Máximo nivel educativo alcanzado, n (%)			
Universitario	37 (59,7)	14 (45,5)	0,6
Terciario	12 (19,4)	9 (29)	
Secundario	12 (19,4)	8 (25,8)	
Primario	1 (1,6)	0 (0)	
Conviven los padres, n (%)	60 (96,8)	27 (87,1)	0,07
Hermanos convivientes, n (%)			
0	26 (41,9)	11 (35,5)	0,43
1	26 (41,9)	13 (41,9)	
2	7 (11,3)	5 (16,1)	
3 o más	3 (4,8)	2 (6,4)	
Concurrencia a jardín de infantes, n (%)	59 (95,1)	25 (80,6)	0,02

RIC: rango intercuartílico.

TABLA 2. Características de los pacientes con cardiopatía congénita (n = 31)

Diagnóstico	n (%)
CIV	3 (9,6)
Coartación de aorta	2 (6,45)
CIV + coartación de aorta	2 (6,45)
Estenosis aórtica crítica	1 (3,2)
Complejo de Shone	2 (6,45)
Canal auriculoventricular	1 (3,2)
d-TGV simple (d-TGV)	2 (6,45)
TGV con CIV	2 (6,45)
Tronco arterioso	1 (3,2)
Tetralogía de Fallot	2 (6,45)
DSVD**	3 (9,6)
Atresia pulmonar con CIV	2 (6,45)
Ventrículo único*	8 (26)
Medicación cardiológica, n (%)	19 (61,3)
Edad en meses en la primera cirugía, n (%)	
De 0 a 1	19 (61,3)
De 1 a 3	6 (19,3)
De 4 a 6	5 (16)
De 7 a 9	1 (3,3)
De 9 a 12	-
Número de cirugías, n (%)	
1	16 (51,6)
2	6 (19,3)
3	9 (29)
Días totales de ARM, n (%)	
De 1 a 5 días	16 (51,5)
De 5 a 10 días	7 (22,5)
De 10 a 15 días	4 (13)
Más de 15 días	4 (13)
Complicaciones, n (%)	
Primera cirugía (n = 31)	16 (51)
Segunda cirugía (n = 17)	6 (35)
Tercera cirugía (n = 8)	4 (50)

* SCIH; atresia tricuspídea tipo 1B; doble entrada ventricular + atresia tricuspídea + atresia pulmonar; doble entrada ventricular + transposición de grandes vasos + estenosis pulmonar; atresia pulmonar con *septum íntegro*.

** DSVD tipo Fallot; DSVD + coartación de aorta; DSVD + TGV + CIV.

CIV: comunicación interventricular; TGV: transposición de los grandes vasos; DSVD: doble salida del ventrículo derecho; ARM: asistencia respiratoria mecánica.

DISCUSIÓN

Sobre la base de los reportes de los padres, nuestro estudio muestra que no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,10$) entre la CVRS global de la población de 2 a 4 años con cardiopatía congénita operados durante el primer año de vida y la de los niños sanos de la misma edad. Resultados similares se obtuvieron en los aspectos físico ($p = 0,88$), psicosocial (0,43) y emocional (0,66). Sin embargo, se observaron puntajes más bajos con diferencia estadísticamente significativa en las esferas social ($p = 0,0092$) y escolar ($p = 0,0001$). El objetivo del presente estudio fue describir la CVRS en pacientes de 2 a 4 años con cardiopatía congénita operados durante el primer año de vida utilizando una herramienta validada, el PedsQL 4.0, versión genérica.

La CVRS es un marcador fundamental que mide el impacto de las enfermedades crónicas.⁹ En este contexto, están emergiendo estudios que abordan esta temática a nivel mundial. Los resultados son variables y se encuentran reportes que concluyen que estos pacientes presentan puntajes menores en los cuestionarios de calidad de vida comparados con pacientes con otras enfermedades crónicas y con niños sanos.⁵⁻⁸

Además, existen trabajos publicados en los que no se encontraron diferencias significativas entre la CVRS de los pacientes con cardiopatía y de los niños sanos.¹⁵⁻¹⁹ La mayoría involucran a pacientes con diagnóstico de transposición de los grandes vasos (TGV). En la publicación de Brosig et al.,¹⁹ utilizaron el cuestionario PedsQL en una cohorte similar a la nuestra, compuesta por 26 pacientes con diagnósticos de síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH) y TGV, y no se encontraron diferencias significativas en los aspectos físico, emocional y social. La mayoría de los niños no concurría al jardín de infantes, por lo tanto, no reportaron tanto el puntaje escolar como el total.

Los resultados de nuestro estudio,

TABLA 3. Calidad de vida relacionada con la salud en niños con cardiopatía congénita y en controles sanos

	Sanos (n = 62)	Cardiopatía congénita (n = 31)	Valor de p
Total	92,5 (87,5-96,25)	89,7 (75,8-95,4)	0,10
Físico	96,87 (90,62-100)	93,75 (87,5-100)	0,88
Psicosocial	90 (85-95)	87,5 (80-95)	0,43
Emocional	82,5 (75-90)	85 (75-100)	0,66
Social	100 (90-100)	90 (85-100)	0,0092
Escolar	100 (91,66-100)	83,3 (66,6-91,6)	0,0001

Valores expresados en mediana y rango intercuartílico.

probablemente, se deban a múltiples factores. Por un lado, los puntajes similares en las dos poblaciones en los dominios físico y emocional podrían deberse a la influencia de la familia en su desarrollo. Por otro lado, los puntajes significativamente menores en las esferas social y escolar podrían ser consecuencia de la interacción del niño con la sociedad por fuera del ámbito familiar. Otro factor que podría influir es la escolarización, ya que fue menor la cantidad de niños con cardiopatía que concurría al jardín de infantes ($p = 0,02$) y el ausentismo escolar debido a enfermedad o a controles médicos programados fue mucho más frecuente en este grupo. La cantidad de días de ausentismo se ve incrementada si el paciente vive alejado del hospital, y el 80 % de esta población vivía por fuera de la CABA ($p < 0,001$).

En algunas cohortes, se observó que el medio socioeconómico tenía influencia en la CVRS y que las madres reportaron puntajes menores comparadas con los padres encuestados.²⁰⁻²⁴ En nuestro estudio, hubo una proporción mayor de padres de niños con cardiopatía congénita que respondieron el cuestionario comparado con los padres de niños sanos ($p = 0,016$). Ambos grupos presentaron alto nivel educativo ($p = 0,6$) y, en su mayoría, eran convivientes ($p = 0,07$).

En la Argentina, se ha descrito la CVRS en niños con distintas enfermedades crónicas, como asma, enfermedad celíaca, trasplante hepático y de médula ósea, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, insuficiencia renal crónica terminal y cardiopatía congénita. Se observaron, en la mayoría de estos pacientes, puntajes significativamente más bajos que los controles sanos en todos los dominios.^{13,25} Estos estudios fueron realizados, en su mayoría, en el ámbito de la salud pública. En comparación con la validación argentina del cuestionario PedsQL, los puntajes de nuestros pacientes fueron superiores. La media en nuestra población con cardiopatía congénita fue de 86,32 versus 74,61 en la validación y la media en niños sanos fue 91,42 versus 82,19.¹³ Es probable que los resultados sean diferentes, dado que nuestro estudio se realizó en un hospital privado de la comunidad, en una población con medio socioeconómico mayor e incluyó a una población de 2 a 4 años.

El estudio presenta limitaciones por tener un pequeño número de pacientes y por haber sido realizado en un solo centro. Asimismo, las poblaciones de niños comparadas tenían distinta

procedencia y nivel de escolaridad. Se utilizó un instrumento que medía la CVRS sobre la base de la opinión de los padres de los niños. Se ha visto, en algunos estudios, que esta puede diferir de la realidad que perciben los pacientes.²⁶ Además, podría haber sesgo de selección teniendo en cuenta que los padres que eligieron no responder el formulario podrían haber estado influenciados por una percepción negativa de la calidad de vida de sus hijos.

La CVRS es un indicador médico emergente. Dado el aumento de la sobrevivencia de los pacientes con cardiopatía congénita, el interés por poder estimar la CVRS comienza a formar parte del plan de cuidados a largo plazo de estos niños. Los resultados de este estudio ponderan la importancia de la evaluación de la calidad de vida en el seguimiento de los pacientes con enfermedades crónicas. Sin embargo, deben ser confirmados por estudios multicéntricos con mayor número de pacientes.

CONCLUSIÓN

Nuestra cohorte de pacientes preescolares con cardiopatía congénita operados durante el primer año de vida tiene una calidad de vida global comparable con la que llevan los niños sanos, excepto en las escalas correspondientes a funcionamiento social y escolar. ■

Agradecimientos

A las doctoras Clara Ceriani y Julia Saulino por su colaboración.

REFERENCIAS

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(12):1890-900.
2. Chock V, Lee HC. Neurodevelopmental outcomes for infants born with congenital heart disease. *Neoreviews*. 2014; 15(8):e344-53.
3. Govindaswami B, Jegatheesan P, Song D. Oxygen saturation screening for critical congenital heart disease. *Neoreviews*. 2012; 13(12):e724-31.
4. Guerchicoff M, Mrantz P, Infante J, Villa A, et al. Evaluación del impacto del diagnóstico precoz de las cardiopatías congénitas. *Arch Argent Pediatr*. 2004; 102(6):445-50.
5. Australian Institute of Health and Welfare. Heart, Stroke & Vascular Diseases: Australian Facts 2004. AIHW No. CVD 27. Canberra: AIHW and National Heart Foundation of Australia; 2004. (Cardiovascular Disease Series No. 22).
6. Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, Gerdes M, et al. Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. 2000; 105(5):1082-9.
7. Snookes SH, Gunn JK, Eldridge BJ, Donath SM, et al. A systematic review of motor and cognitive outcomes after early surgery for congenital heart disease. *Pediatrics*. 2010; 125(4):e818-27.

8. Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, et al. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics*. 2015; 135(5):816-25.
9. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick D. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993; 118(8): 622-9.
10. World Health Organization. WHOQOL: Measuring Quality of life. Geneva: WHOQOL Group: 1997.
11. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med*. 1996; 334(13):835-40.
12. Mussatto K, Tweddell J. Quality of life following surgery for congenital cardiac malformations in neonates and infants. *Cardiol Young*. 2005; 15(Suppl 1):174-8.
13. Roizen M, Rodríguez S, Bauer G, Medin G, et al. Initial validation of the Argentinean Spanish version of the PedsQLTM 4.0 Generic Core Scales in children and adolescents with chronic diseases: acceptability and comprehensibility in low-income settings. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6:59.
14. Grupo de trabajo sobre Calidad de Vida en la Infancia. Calidad de vida relacionada con la salud en pediatría. Instrumentos utilizados para su evaluación. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(6):571-6.
15. Culbert EL, Ashburn DA, Cullen-Dean G, Joseph JA, et al. Quality of life of children after repair of transposition of the great arteries. *Circulation*. 2003; 108(7):857-62.
16. Møyen Laane K, Meberg A, Otterstad JE, Frøland G, et al. Quality of life in children with congenital heart defects. *Acta Paediatr*. 1997; 86(9):975-80.
17. Dunbar-Masterson C, Wypij D, Bellinger DC, Rappaport LA, et al. General health status of children with D-transposition of the great arteries after arterial switch operation. *Circulation*. 2001; 104(12 Suppl 1): I138-42.
18. Ekman-Joelsson BM, Berntsson L, Sunnergårdh J. Quality of life in children with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Cardiol Young*. 2004; 14(6):615-21.
19. Brosig CL, Mussatto KA, Kuhn EM, Tweddell JS. Psychosocial outcomes for preschool children and families after surgery for complex congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2007; 28(4):255-62.
20. Hovels-Gurich H, Konrad K, Wiesner M, Minkenberg R, et al. Long term behavioral outcome after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Arch Dis Child*. 2002; 87(6):506-10.
21. Lawoko S, Soares JJ. Quality of life among parents of children with congenital heart disease, parents of children with other diseases and parents of healthy children. *Qual Life Res*. 2003; 12(6):655-66.
22. Latal B, Helfricht S, Fischer JE, Bauersfeld U, et al. Psychological adjustment and quality of life in children and adolescents following open-heart surgery for congenital heart disease: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2009; 9:6.
23. Roizen M, Figueroa C, Salvia L, Comité de Calidad de Vida y Salud. Calidad de vida relacionada con la salud en niños con enfermedades crónicas: comparación de la visión de los niños, sus padres y sus médicos. *Arch Argent Pediatr*. 2007; 105(4):305-13.
24. Garcia Guerra G, Robertson CM, Alton GY, Joffe AR, et al. Quality of life 4 years after complex heart surgery in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145(2):482-8.e2.
25. Sánchez C, Eymann A, De Cunto C, D'Agostino D. Quality of life in pediatric liver transplantation in a single-center in South America. *Pediatr Transplant*. 2010; 14(3):332-6.
26. Patel BJ, Lai L, Goldfield G, Sananes R, et al. Psychosocial health and quality of life among children with cardiac diagnoses: agreement and discrepancies between parent and child reports. *Cardiol Young*. 2017; 27(4):713-21.

Health related quality of life in children with congenital heart disease that undergo cardiac surgery during their first year of life

Melina J. Saavedra M.D.^{a,b}, Alfredo Eymann M.D.^a, Lucía Pérez M.D.^a,
Julio Busaniche M.D.^a, Natalia Nápoli M.D.^b, Pablo Marantz M.D.^b and Julián Llera M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Advances in diagnostic methods, surgical techniques and postoperative intensive care have significantly increased the survival rates for children with congenital heart disease. In this context, long term sequelae acquired greater relevance. Health-related quality of life (HRQOL) is a concept that helps to measure the impact of chronic diseases.

The purpose of the current study was to describe HRQOL in children with congenital heart disease that undergo cardiac surgery during their first year of life.

Methods. A cross-sectional observational study was conducted between August 2017 and December 2018 at a University General Hospital. PedsQL 4.0 Generic Core Scales were used.

Children with congenital heart disease between 2 and 4 years old who had cardiac surgery during their first year of life and healthy children were included.

Scores were compared with T-test or Wilcoxon according to the observed distribution. *p* value < 0.05 was considered significant.

Results. A total of 31 children with congenital heart disease (26 % with a single ventricle) and 62 healthy children were enrolled. The first surgery was in the neonatal period in 61.3 %.

Our study showed no statistical differences (*p* = 0.10) between HRQOL Total Scale Score of children with congenital heart disease compared to healthy children. However, lower scores were observed with statistically significant differences in social (*p* = 0.0092) and school (*p* = 0.0001) scales.

Conclusions. Our cohort of children diagnosed with congenital heart disease has a global quality of life comparable with healthy children except in social and school functioning scales.

Key words: health related quality of life, congenital heart disease, cardiac surgery, chronic disease.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.166>

INTRODUCTION

Congenital heart diseases are malformations with an estimated incidence of 8 per 1000 live births. Symptomatic congenital heart diseases during the first year of life have an incidence of 2.5 to 3 per 1000 live births; they show the highest mortality rate and require early surgical correction.¹

Early diagnosis of congenital heart disease, resulting from the development of diagnostic methods such as fetal ultrasound and echocardiography, allows birth in prepared neonatal intensive care units.²⁻⁴ The survival of these children has increased also as a result of advances in surgical techniques and postoperative intensive care.²⁻⁴ In this context, the neurodevelopmental outcomes and long term sequelae acquire greater relevance in these children. In the literature most studies reported more incidence of neurological damage as well as delayed cognitive and motor development compare with healthy children.⁵⁻⁸

The term health-related quality of life (HRQOL) had emerged in the 1990s, and describes the influence of health and disease on quality of life.⁹ The World Health Organization (WHO) defines quality of life as individuals' perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns.¹⁰ HRQOL is composed of subjective characteristics, because the term incorporates the individual's perception or, in the case of pediatrics,

- a. Department of Pediatrics. Division of General Pediatrics. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- b. Department of Pediatrics. Division of Pediatric Cardiology. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Melina J. Saavedra:
melina.saavedra@hiba.org.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 4-15-2019

Accepted: 10-21-2019

To cite: Saavedra MJ, Eymann A, Pérez L, Busaniche J, et al. Health related quality of life in children with congenital heart disease that undergo cardiac surgery during their first year of life. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):166-172.

parents' appreciation about their children. With the purpose of measuring this marker objectively, questionnaires were developed that measure and provide empirical evidence to help in the decision-making process in health.¹¹ However, according to published studies, the severity of the disease and patient's condition not necessarily is associated with their perception of quality of life.¹²

In Argentina, some questionnaires that achieve objective HRQOL were validated.^{13,14}

PedsQL is a generic instrument that can be performed by healthy children and chronic patients or their parents. It allows to compare the HRQOL between healthy and sick children and also to contrast different groups of pathologies.

The presence of chronic disease, the requirement of cardiac surgery at an early age, the need for frequent medical visits and daily medication, could restrict a child's activities and therefore affect their quality of life.

To our knowledge, there are no publications in Argentina that exclusively address HRQOL in pediatric patients with congenital heart disease. Therefore, the aim of the study was to describe HRQOL in children from 2 to 4 years with congenital heart disease that underwent cardiac surgery during their first year of life.

PATIENT POPULATION AND METHODS

A cross-sectional study was conducted between August 2017 and December 2018 in Pediatric Cardiology and General Pediatrics division at a University General Hospital with pediatric cardiac surgery, pediatric intensive care unit and cardiac surgical recovery area.

The group of children with congenital heart disease consisted in patients operated during the first year of life at the hospital who at the time of the questionnaire were from 2 to 4 years old.

A group of healthy children consisted in patients from 2 to 4 years old who attended to the outpatient pediatrics clinic at the hospital were also included.

The exclusion criteria for both groups were genetic syndromes and other major congenital malformations, prematurity less than 30 weeks of gestational age, pre-existing chronic diseases such as chronic renal failure, liver failure, metabolic and rheumatological diseases, diagnosis of autism spectrum disorder and refusal to participate. In addition, in the group of children with congenital heart disease those who required heart transplantation, cardiac catheterization with the purpose of correcting congenital heart defects and

those who had surgery in another institution were excluded. In the group of healthy children, those who required hospitalization for another reason during the last year were also excluded.

Children with congenital heart disease were identified by the registry of the Division of Pediatric Cardiac Surgery during the period between December 2012 and August 2015. They were selected for convenience as they met the selection criteria. The electronic medical record was reviewed by a pediatric cardiology fellow.

The group of healthy children was selected by a convenience sample with 2:1 ratio (2 healthy children per patient with congenital heart disease) in the waiting room of the outpatient pediatrics clinic at the hospital. Questions were asked to identify children who met the selection criteria.

Parents or tutors that were invited to participate were those who attended outpatient cardiology or pediatric clinics or were contacted by telephone calls. Oral informed consent was carried out with those who agreed to participate.

Measure

The PedsQL Generic Core Scales, for toddlers (ages 2-4), comprehend 21 items grouped into 4 scales (physical, emotional, social, school functioning) and summary scores (total scale score, physical health summary score and psychosocial health summary score) answered following a Likert response scale (0 = never a problem, 1 = almost never a problem, 2 = sometimes a problem, 3 = often a problem y 4 = almost always a problem). The questionnaire is self-administered and was answered by one of the parents or tutors. The answers were converted to a scale of 0 to 100 being the highest scores correspond to better HRQOL.

The results in both groups were evaluated in order to describing the frequency that relevant problems (often a problem, almost always a problem) were reported in each scale.

In addition, the following data was collected: child's sex, age at the time of surgery, age at the time of the questionnaire, parents' maximum educational level, parents and siblings cohabitants, city of origin, sex of the parent or tutor that answer the questionnaire, congenital heart disease diagnosis, number of cardiac surgeries during the first year of life, surgical complications and use of cardiological medication at the time of the questionnaire.

The study was approved by the Research

Protocol Ethics Committee of our institution (Protocol number IRB00010193).

Sample size and statistical analysis

We considered the validation of the Argentinean Spanish version of the PedsQL TM 4.0 Generic Core Scales in children and adolescents with chronic diseases, to estimate the sample size.¹³ The total scale score mean of the group of children with congenital heart disease from 2 to 4 years old was 74 (SD 13), and the mean of the group of healthy children was 82 (SD 12). We estimated a study with 30 children with congenital heart disease and 60 healthy children for getting a 95 % confidence interval and a power of 80 % for a two-tailed test with a 1:2 ratio.

Categorical variables were expressed in absolute number and frequency and continuous variables in mean and standard deviation or median and interquartile range according to the observed distribution.

For the statistical analysis, the comparison between healthy children and children with congenital heart disease was performed using Wilcoxon test given the nonparametric distribution of the data. Analysis was performed using Stata 13.

RESULTS

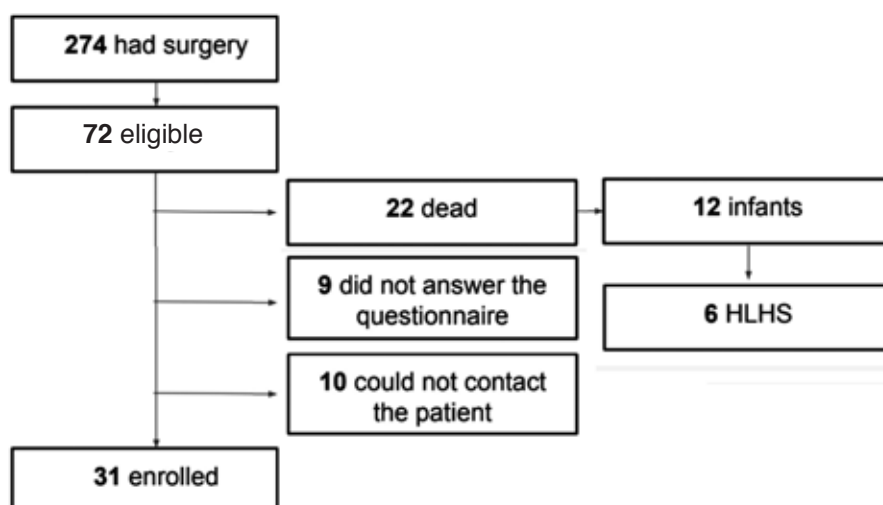
The questionnaire was conducted on 31 children with congenital heart disease and 62 healthy children who met the selection criteria (See flowchart in Figure 1).

The demographic characteristics of both groups are shown in Table 1. The children's median age was 3.3 years old (IQR 2.8-4.2); 76 % of the questionnaires were answered by mothers; 54 % of parents presented high educational level with university studies concluded; 93 % of the parents were cohabitants and most of them had one child (51 %) or two (42 %); 95 % of the group of healthy children attended kindergarten, while 80 % of children with heart disease did it.

Children with heart disease were male in 61 % of the cases; 51 % came from Buenos Aires City and Buenos Aires' suburbs, the rest of them proceed from towns further away. Congenital heart defect diagnoses are shown in Table 2; 26 % had single ventricle physiology of which 50 % were in Fontan stage at the time of the questionnaire. The mean of outpatient cardiac follow-up was 41.4 months and 61.3 % of patients were on cardiovascular medication. First surgery was performed in the neonatal period in 61.3 %. Regarding the number of surgeries at the time of the questionnaire, 51.3 % presented one and 29 % required three surgeries. The percentage of patients with postoperative complications was variable depending on the number of surgery. Nine patients (29 %) had complications in more than one of them.

Our study showed no statistical differences ($p=0.10$) between HRQOL Total Scale Score of children with congenital heart disease compared to healthy children. However, lower scores were observed with statistically significant differences

FIGURE 1. Flow diagram of patients with congenital heart disease who had surgery



HLHS: hypoplastic left heart syndrome.

in social ($p = 0.0092$) and school ($p = 0.0001$) scales (Table 3).

PedsQL responses show that 29 % of parents of children with congenital heart disease reported relevant problems (often or almost always a problem) in at least one scale (Physical Functioning 6.4 %, Emotional Functioning 19.3 %, Social Functioning 9.6 % and School Functioning 6.4 %). Otherwise, 17.7 % of parents of healthy children reported these results (Physical Functioning 9.6 %, Emotional Functioning 9.6 %, Social Functioning 1.6 %, School Functioning 0 %).

DISCUSSION

Based on parents' reports, our study showed no statistical differences ($p=0.10$) between HRQOL Total Scale Score of the children from 2 to 4 years old with congenital heart disease operated during the first year of life compared to healthy children. Similar results were obtained in physical ($p = 0.88$), psychosocial (0.43) and emotional (0.66) functioning scales. Lower scores were observed with statistically significant differences in social ($p = 0.0092$) and school ($p = 0.0001$) scales.

The aim of the current study was to describe HRQOL in children from 2 to 4 years with congenital heart disease that undergo cardiac surgery during their first year of life by using a validated tool, the PedsQL 4.0 Generic Core Scales.

HRQOL is a fundamental marker that measures the impact of chronic diseases.⁹ Studies about this topic are emerging worldwide. The results have been variable; several studies have reported lower HRQOL scores in children with congenital heart disease compared with other chronic diseases and healthy children.⁵⁻⁸

Otherwise, some studies were found no significant differences between HRQOL in children with congenital heart disease and healthy children.¹⁵⁻¹⁹ Most of them involve patients who were diagnosed with transposition of the great vessels. Brosig et al.,¹⁹ published a cohort similar to ours including 26 children who were diagnosed with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) and transposition of great arteries (TGA) and used the PedsQL questionnaire. They have not found significant differences in Physical, Emotional and Social Scales. They have not reported the

TABLE 1. Demographic characteristics of healthy children and with congenital heart disease

	Healthy children (n = 62)	Children with congenital heart disease (n = 31)	p value
Gender, n (%)			
Male	32 (51.6)	19 (61.3)	0.37
Female	30 (48.4)	12 (38.7)	
Age, median (IQR)	3 (2.58-4)	3.83 (3-4.41)	0.04
Locality, n (%)			
Autonomous City of Buenos Aires	56 (90.3)	6 (19.4)	< 0.001
Buenos Aires' suburbs	6 (9.6)	10 (32.3)	
Less than 400 km	-	3 (9.7)	
Between 400 and 1000 km	-	6 (19.4)	
More than 1000 km	-	6 (19.4)	
Gender of the parent who answer the questionnaire, n (%)			
Male	10 (16.1)	12 (38.7)	0.016
Female	52 (83.9)	19 (61.3)	
Maximum educational level achieved, n (%)			
University	37 (59.7)	14 (45.5)	0.6
Tertiary	12 (19.4)	9 (29)	
High school	12 (19.4)	8 (25.8)	
Primary school	1 (1.6)	0 (0)	
Cohabit, n (%)	60 (96.8)	27 (87.1)	0.07
Siblings who cohabit, n (%)			
0	26 (41.9)	11 (35.5)	0.43
1	26 (41.9)	13 (41.9)	
2	7 (11.3)	5 (16.1)	
3 or more	3 (4.8)	2 (6.4)	
Attending to kindergarten, n (%)	59 (95.1)	25 (80.6)	0.02

TABLE 2. *Characteristics of children with congenital heart defects. N = 31*

Diagnostic	n (%)
Ventricular septal defect (VSD)	3 (9.6)
Coarctation of the aorta	2 (6.45)
VSD + Coarctation of the aorta	2 (6.45)
Critical aortic stenosis	1 (3.2)
Shone complex	2 (6.45)
Atrioventricular septal defect	1 (3.2)
d-Transposition of the great arteries (d-TGA)	2 (6.45)
TGA + VSD	2 (6.45)
Truncus arteriosus	1 (3.2)
Tetralogy of Fallot (TOF)	2 (6.45)
Double outlet right ventricle (DORV)**	3 (9.6)
Pulmonary atresia with VSD	2 (6.45)
Single ventricle*	8 (26)
Cardiovascular medication, n (%)	19 (61.3)
Age at first surgery (in months), n (%)	
0 a 1	19 (61.3)
1 a 3	6 (19.3)
4 a 6	5 (16)
7 a 9	1 (3.3)
9 a 12	-
Number of surgeries, n (%)	
1	16 (51.6)
2	6 (19.3)
3	9 (29)
Global days with mechanical ventilation, n (%)	
1 a 5 days	16 (51.5)
5 a 10 days	7 (22.5)
10 a 15 days	4 (13)
>15 days	4 (13)
Complications, n (%)	
First surgery (n = 31)	16 (51)
Second surgery (n = 17)	6 (35)
Third surgery (n = 8)	4 (50)

* HLHS; tricuspid atresia type 1B; double inlet single ventricle + tricuspid atresia + pulmonary atresia; double inlet single ventricle + TGA + pulmonary stenosis; pulmonary atresia and intact ventricular septum.

** DORV Fallot type; DORV + coarctation of the aorta; DORV D + TGA + VSD.

School Score as much as the Total Scale Score, because most of the children had not attended kindergarten yet.

Our results are probably due to multiple factors. We obtained similar scores in Physical and Emotional Scales in both groups and it could be due to family's influence on the development of them. Otherwise, we reported significantly lower scores in Social and School Scales and it could be a consequence of children's interaction with society outside of the family circle. Schooling is other factor that could influence these results; the number of children diagnosed with congenital heart disease who attended kindergarten were lower ($p = 0.02$) and school absenteeism due to illness or scheduled medical checkups was much more frequent in that group compared with healthy children. Our group diagnosed with congenital heart disease lived 80 % outside Autonomus City of Buenos Aires (CABA) ($p < 0.001$) and absenteeism increased if the family lives away from the hospital.

In some cohorts it was observed that the socioeconomic environment had an influence on HRQOL and mothers reported questionnaires' lower scores compared with fathers.²⁰⁻²⁴ In our study, there was a higher rate of fathers of children with congenital heart disease who answered the questionnaire compared with parents of healthy children ($p = 0.016$). Both groups had a high educational level ($p = 0.6$) and were mostly cohabitants ($p = 0.07$).

Studies in Argentina have described HRQOL in children with different chronic diseases such as asthma, celiac disease, liver and bone marrow transplantation, COPD, HIV, cancer, terminal chronic renal failure and congenital heart disease. Most of these children showed significantly lower scores in all scales compared with healthy children.^{13,25} These studies were mostly conducted in public hospitals. Scores in

TABLE 3. *HRQOL in children with congenital heart defects and healthy children*

	Healthy children (n = 62)	Children with congenital heart defects (n = 31)	p value
Total	92.5 (87.5-96.25)	89.7 (75.8-95.4)	0.10
Physical	96.87 (90.62-100)	93.75 (87.5-100)	0.88
Psychosocial	90 (85-95)	87.5 (80-95)	0.43
Emocional	82.5 (75-90)	85 (75-100)	0.66
Social	100 (90-100)	90 (85-100)	0.0092
School	100 (91.66-100)	83.3 (66.6-91.6)	0.0001

Values expressed in median and interquartile range.

our study were higher compared with scores from the validation of the Argentinean Spanish version of the PedsQL. The mean score of our population with congenital heart disease was 86.32 versus 74.61 of the mentioned study and the mean score of healthy children was 91.42 versus 82.19.¹³ It is likely that our results are different given the fact that our study was conducted in a private general hospital of the community with population who had greater socioeconomic level and included a population from 2 to 4 years old.

Study limitations include the small number of patients and the fact that was conducted within a single center. Besides, the population compared belonged to different parts of the country and had differences in school attendance. We have used an instrument that measures HRQOL based on the opinion of the children's parents. It has been shown in some studies that this may differ from the reality that children perceive.²⁶ Otherwise, there could be selection bias considering that parents who chose not to respond the questionnaire could have been influenced by a negative perception of the quality of life of their children.

HRQOL is an emerging medical indicator. Given the increase in the survival of patients with congenital heart disease, the interest to be able to estimate HRQOL begins to be part of the long-term plan of care of this population. Our study highlights the significance of HRQOL evaluation in chronic patients' follow-up. However, multicenter studies with a larger number of patients are needed in order to confirm these results.

CONCLUSIONS

Our cohort of children diagnosed with congenital heart disease has a global quality of life comparable with healthy children except in social and school functioning scales. ■

Acknowledgements

To the medical doctors Clara Ceriani and Julia Saulino for their collaboration.

REFERENCES

- Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(12):1890-900.
- Chock V, Lee HC. Neurodevelopmental outcomes for infants born with congenital heart disease. *Neoreviews*. 2014; 15(8):e344-53.
- Govindaswami B, Jegatheesan P, Song D. Oxygen saturation screening for critical congenital heart disease. *Neoreviews*. 2012; 13(12):e724-31.
- Guerchicoff M, Mrantz P, Infante J, Villa A, et al. Evaluación del impacto del diagnóstico precoz de las cardiopatías congénitas. *Arch Argent Pediatr*. 2004; 102(6):445-50.
- Australian Institute of Health and Welfare. Heart, Stroke & Vascular Diseases: Australian Facts 2004. AIHW No. CVD 27. Canberra: AIHW and National Heart Foundation of Australia; 2004. (Cardiovascular Disease Series No. 22).
- Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, Gerdes M, et al. Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. 2000; 105(5):1082-9.
- Snookes SH, Gunn JK, Eldridge BJ, Donath SM, et al. A systematic review of motor and cognitive outcomes after early surgery for congenital heart disease. *Pediatrics*. 2010; 125(4):e818-27.
- Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, et al. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics*. 2015; 135(5):816-25.
- Guyatt GH, Feeny DH, Patrick D. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993; 118(8): 622-9.
- World Health Organization. WHOQOL: Measuring Quality of life. Geneva: WHOQOL Group; 1997.
- Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med*. 1996; 334(13):835-40.
- Mussatto K, Tweddell J. Quality of life following surgery for congenital cardiac malformations in neonates and infants. *Cardiol Young*. 2005; 15(Suppl 1):174-8.
- Roizen M, Rodríguez S, Bauer G, Medin G, et al. Initial validation of the Argentinean Spanish version of the PedsQLTM 4.0 Generic Core Scales in children and adolescents with chronic diseases: acceptability and comprehensibility in low-income settings. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6:59.
- Grupo de trabajo sobre Calidad de Vida en la Infancia. Calidad de vida relacionada con la salud en pediatría. Instrumentos utilizados para su evaluación. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(6):571-6.
- Culbert EL, Ashburn DA, Cullen-Dean G, Joseph JA, et al. Quality of life of children after repair of transposition of the great arteries. *Circulation*. 2003; 108(7):857-62.
- Møyen Laane K, Meberg A, Otterstad JE, Frøland G, et al. Quality of life in children with congenital heart defects. *Acta Paediatr*. 1997; 86(9):975-80.
- Dunbar-Masterson C, Wypij D, Bellinger DC, Rappaport LA, et al. General health status of children with D-transposition of the great arteries after arterial switch operation. *Circulation*. 2001; 104(12 Suppl 1): I138-42.
- Ekman-Joelsson BM, Berntsson L, Sunnergårdh J. Quality of life in children with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Cardiol Young*. 2004; 14(6):615-21.
- Brosig CL, Mussatto KA, Kuhn EM, Tweddell JS. Psychosocial outcomes for preschool children and families after surgery for complex congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2007; 28(4):255-62.
- Hovels-Gurich H, Konrad K, Wiesner M, Minkenberg R, et al. Long term behavioral outcome after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Arch Dis Child*. 2002; 87(6):506-10.
- Lawoko S, Soares JJ. Quality of life among parents of children with congenital heart disease, parents of children with other diseases and parents of healthy children. *Qual Life Res*. 2003; 12(6):655-66.
- Latal B, Helfricht S, Fischer JE, Bauersfeld U, Landolt MA. Psychological adjustment and quality of life in children and adolescents following open-heart surgery for congenital heart disease: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2009; 9:6.
- Roizen M, Figueroa C, Salvia L, Comité de Calidad de Vida

- y Salud. Calidad de vida relacionada con la salud en niños con enfermedades crónicas: comparación de la visión de los niños, sus padres y sus médicos. *Arch Argent Pediatr*. 2007; 105(4):305-13.
24. Garcia Guerra G, Robertson CM, Alton GY, Joffe AR, et al. Quality of life 4 years after complex heart surgery in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145(2):482-8.e2.
25. Sánchez C, Eymann A, De Cunto C, D'Agostino D. Quality of life in pediatric liver transplantation in a single-center in South America. *Pediatr Transplant*. 2010; 14(3):332-6.
26. Patel BJ, Lai L, Goldfield G, Sananes R, Longmuir PE. Psychosocial health and quality of life among children with cardiac diagnoses: agreement and discrepancies between parent and child reports. *Cardiol Young*. 2017; 27(4):713-21.

Hernia diafragmática congénita: predictores posnatales de mortalidad

Congenital diaphragmatic hernia: postnatal predictors of mortality

Dra. Gisela L. Salas^a, Dra. Jesica C. Otaño^a, Dra. Claudia M. Cannizzaro^a,
Dra. María T. Mazzucchelli^a y Dr. Gustavo S. Goldsmit^a

RESUMEN

La hernia diafragmática congénita (HDC) es una enfermedad de baja prevalencia, con elevada morbimortalidad. Los factores pronósticos posnatales, durante el primer día de vida, son útiles para la toma de decisiones.

Objetivos. Determinar la capacidad predictiva de los factores posnatales ecocardiográficos, clínicos y bioquímicos de mortalidad en los recién nacidos con HDC durante el primer día de vida.

Método. Estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva. Se incluyeron los pacientes con HDC, en forma consecutiva, desde marzo de 2012 a noviembre de 2018. Se analizaron como predictores el índice de oxigenación (IO), valor más alto de presión parcial de dióxido de carbono en sangre (pCO₂), puntaje de gravedad SNAPPE II, ecocardiograma, dosaje de NT-pro péptido natriurético B (NT-proPNB), todos medidos en el primer día de vida.

Resultados. La población fue de 178 pacientes con HDC. La sobrevida, del 75 %. El 24 % recibió oxigenación por membrana extracorpórea. La presencia precoz de hipertensión pulmonar sistémica o suprasistémica no mostró capacidad predictiva (OR 2,2; IC 95 %: 0,8-8), p = 0,1. NT-proPNB tampoco mostró buena discriminación (área bajo la curva (ABC) 0,46, p = 0,67). El IO, SNAPPE II y el valor más alto de pCO₂ mostraron buena discriminación, ABC IO 0,82, ABC SNAPPE II 0,86 y ABC pCO₂ 0,75, p < 0,001.

Conclusión. SNAPPE II, IO y valor más alto de pCO₂, medidos el primer día de vida, mostraron buena capacidad predictiva con respecto a la evolución; SNAPPE II fue superior al IO y al valor más alto de CO₂.

Palabras clave: hernia diafragmática, mortalidad, determinantes.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.173>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.173>

a. Área de Terapia
Intensiva Neonatal,
Hospital de
Pediatria SAMIC
"Prof. Dr. Juan.
P. Garrahan",
Ciudad Autónoma
de Buenos Aires,
Argentina.

Correspondencia:
Dra. Gisela L. Salas:
gsalasenator@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 6-6-2019
Aceptado: 13-11-2019

INTRODUCCIÓN

La hernia diafragmática congénita (HDC) afecta, aproximadamente, a 1 de cada 3000-5000 recién nacidos vivos, con una elevada morbimortalidad perinatal. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de hipoplasia o agenesia pulmonar y puede afectar al pulmón izquierdo, derecho o bilateral, con ausencia de cierre diafragmático y herniación de vísceras abdominales hacia el tórax.^{1,2} La morbimortalidad está determinada, fundamentalmente, por la asociación con otras malformaciones, el grado de hipoplasia pulmonar y la presencia de hipertensión pulmonar secundaria.³

La etiopatogenia es desconocida. Originalmente, se creía que el defecto comenzaba con la falta del cierre diafragmático. En la actualidad, se postula que existe una disrupción en el desarrollo pulmonar, como primer paso para el desarrollo de esta enfermedad, y, luego, la ausencia del cierre diafragmático.⁴

En los últimos años, la sobrevida de los pacientes con HDC ha mejorado drásticamente y ha sido variable entre centros, del 50 % al 90 %. Sin embargo, esto se ve acompañado de un aumento en la morbilidad a largo plazo.⁵

La presencia del diagnóstico prenatal puede variar en diferentes países. En reportes mundiales de HDC (Congenital Diaphragmatic Hernia -CDH- Study Group), es del 70 %.⁶ La utilización de índices prenatales ecográficos, índice pulmón-cabeza observado-esperado (*observed/expected lung-to-head ratio*; o/e LHR, por sus siglas en inglés), el grado de herniación del hígado en la cavidad

Cómo citar: Salas GL, Otaño JC, Cannizzaro CM, Mazzucchelli MT, Goldsmit GS. Hernia diafragmática congénita: predictores posnatales de mortalidad. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):173-179.

torácica, la ecocardiografía fetal^{7,8} y el volumen pulmonar total observado-esperado (*observed/expected total fetal lung volumen; o/e TFLV*, por sus siglas en inglés), realizado con resonancia nuclear magnética (RNM), son muy buenos predictores prenatales de evolución en pacientes con HDC.^{9,10}

Sin embargo, en regiones donde el diagnóstico prenatal es menor que los reportes internacionales y la disponibilidad de recursos, como la RNM fetal y el cálculo de índices ecográficos es deficitario, los factores de riesgo posnatales de mala evolución toman relevancia.

El *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II (SNAPPE II)*, creado por el Dr. Richardson y luego modificado en el año 1998, es un puntaje de gravedad, utilizado para clasificar por riesgo a todos aquellos pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivo Neonatales. Su uso fue universalmente aceptado. Es simple, fácil de registrar y acertado en su capacidad predictiva.¹¹

El péptido natriurético B (PNB) y el NT-proPNB (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*), su fracción terminal, es un biomarcador que se libera a la circulación en respuesta a un aumento del volumen o presión en los ventrículos cardíacos. Su utilidad como factor pronóstico ha sido ampliamente utilizado, en pacientes de todas las edades, sobre todo, con cuadros de compromiso cardíaco e hipertensión pulmonar.¹²

El ecocardiograma en el primer día de vida, en pacientes con HDC, permite estimar el grado de hipertensión pulmonar. La presencia de hipertensión pulmonar suprasistémica ha sido considerada factor de riesgo para mortalidad,¹³ como la gasometría sanguínea y el índice de oxigenación (IO).¹⁴

El objetivo de este estudio fue determinar la capacidad predictiva de los factores posnatales ecocardiográficos, clínicos y bioquímicos de mortalidad en RN con HDC, medidos durante el primer día de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva. Se incluyeron todos los pacientes con HDC, ingresados en forma consecutiva, desde marzo de 2012 a noviembre de 2018, al Área de Neonatología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", nivel III b. Se excluyeron aquellos pacientes ingresados luego del primer día de vida.

Se analizaron como predictores de mortalidad variables demográficas, el IO, el valor más alto de

presión parcial de dióxido de carbono en sangre (pCO_2), puntaje de gravedad *SNAPPE II*, grado de hipertensión pulmonar y presencia de disfunción ventricular por ecocardiograma, dosaje de NT-proPNB, todos medidos en el primer día de vida. Las variables demográficas evaluadas fueron edad gestacional, peso al nacer, sexo, presencia de cardiopatía congénita, diagnóstico prenatal, lateralidad de la hernia, pacientes derivados, vía de nacimiento y enfermedad cromosómica.

La presencia de cardiopatía congénita se diagnosticó por ecocardiografía fetal y/o posnatal. Se consideraron cardiopatía congénita aquellas que requirieran reparación quirúrgica. Se descartaron defectos de tabique interauricular y/o interventricular pequeños o restrictivos y la presencia de *ductus* arterioso permeable, aunque requiriera cierre quirúrgico.

El IO se calculó con la fórmula *presión media en la vía aérea (mean arterial pressure; MAP*, por sus siglas en inglés) $\times$ *fracción inspirada de oxígeno (FiO_2)/presión parcial de oxígeno postductal (paO_2)*. El *SNAPPE II* otorga diferente puntaje a las siguientes variables: peso de nacimiento, tensión arterial, temperatura corporal, pH en sangre, ritmo diurético, puntaje de Apgar a los 5 minutos, paO_2/FiO_2 , presencia de convulsiones y retardo de crecimiento intrauterino.¹¹

El valor más alto de pCO_2 se determinó seleccionando, entre los análisis de gasometría sanguínea realizados durante el primer día de vida, aquel que presentara el valor más alto de pCO_2 . En todos los casos, el estudio de gasometría sanguínea se realizó de muestras tomadas de catéteres, colocados en la arteria umbilical o arteria femoral, en ambos casos, mediciones posductales.

El dosaje de NT-proPNB se realizó mediante la toma de muestras de 1 ml de sangre extraídas del catéter arterial, recolectadas en un tubo con heparina sódica y centrifugadas. La medición se realizó por ensayo inmunoquímico de micropartículas (equipo AXSYM. Lab. ABOTT) y los valores se reportaron en pg/ml.

El ecocardiograma se realizó dentro de las primeras 24 horas de vida, por cardiólogos pertenecientes a la Institución. Las variables ecocardiográficas analizadas fueron grado de hipertensión pulmonar, categorizada como infrasistémica, sistémica y suprasistémica, y la presencia de disfunción ventricular.

La realización de este estudio fue aprobada por la Dirección de Docencia e Investigación del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Análisis estadístico: Todas las variables fueron resumidas mediante estadísticos descriptivos de tendencia central, posición y dispersión. Para la comparación de las variables numéricas, se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon o *T* test según distribución. Para la comparación

de las variables categóricas, se utilizó el test de χ^2 . Se construyeron curvas de características operativas del receptor (COR) no paramétricas. Se estimó el área bajo la curva (ABC) y el intervalo de confianza (IC) del 95 %, sensibilidad (S), especificidad (E), *likelihood ratio* positivo (LR+) y *likelihood ratio* negativo (LR-) para cada valor de corte. Se determinó como punto de corte del marcador aquel que alcanzaba la máxima sensibilidad y especificidad. A partir del punto de corte seleccionado, se dicotomizó la variable y se realizó el cálculo de riesgo relativo (RR), con su IC 95 %. Se calculó *odds ratio* (OR) y su IC 95 % para las variables ecocardiográficas. Se consideró estadísticamente significativo un nivel de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el *software* STATA SE 12.0, StataCorp LP (USA).

RESULTADOS

La población de estudio fue de 182 pacientes con HDC. Se excluyeron 4 pacientes por ingresar a la Unidad luego de las 24 horas de vida. Se analizaron 178 pacientes. La sobrevida global fue del 75 %. En la *Tabla 1*, se describen las características clínicas y demográficas de la población de estudio. En la *Figura 1*, se muestra la distribución de las HDC por año y la sobrevida por año.

La comparación de las variables demográficas y clínicas según mortalidad se observan en la *Tabla 2*. Las variables que mostraron una diferencia estadísticamente significativa con respecto a mortalidad fueron la edad gestacional y la presencia de cardiopatía congénita.

TABLA 1. Características generales de la población de estudio

	HDC n = 178
Edad gestacional (semanas) ¹	37 (DE 1,6)
Peso de nacimiento (g) ¹	2952 (DE 492)
Sexo masculino (n y %)	102 (57)
Cardiopatía congénita (n y %)	8 (4,4)
Enfermedad cromosómica (n y %)	7 (4)
Diagnóstico prenatal (n y %)	130 (73)
Sobrevida al momento del alta (n y %)	134 (75)
Pacientes derivados (n y %)	92 (52)
Nacimiento por cesárea (n y %)	137 (77)
Cirugía correctora (n y %)	154 (87)
Lado izquierdo (n y %)	154 (87)
Edad en la cirugía correctora (días) ²	6 (IIQ 3,5-10)
Edad de fallecimiento (días) ²	8 (IIQ 2-18)
Requerimiento de ECMO (n y %)	43 (24)
Sobrevida a la salida de ECMO (n y %)	32 (75)
Sobrevida de los pacientes en ECMO al momento del alta	24 (57)

¹ Los valores se expresan en promedio con su correspondiente desvío estándar (DE) y

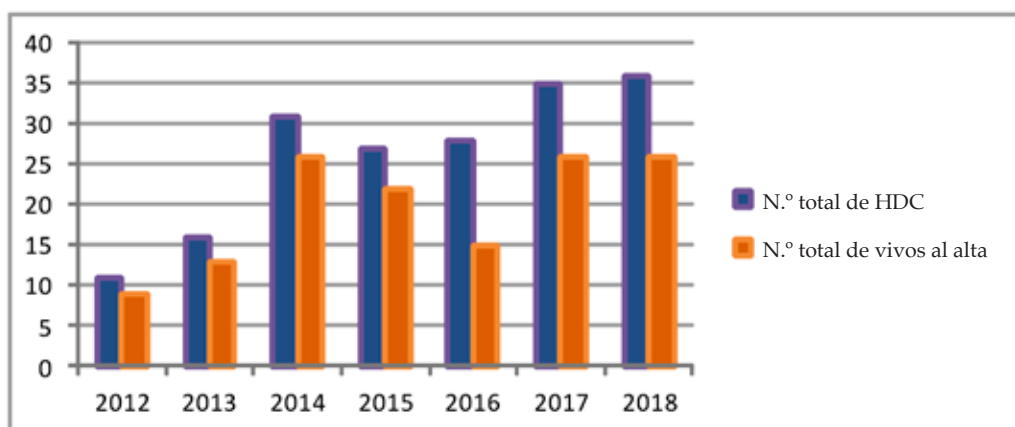
² en mediana con intervalo intercuartilo (IIQ).

HDC: hernia diafragmática congénita;

DE: desvío estándar;

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea;

FIGURA 1. Número total de pacientes con hernia diafragmática congénita y número total de sobrevivientes al momento del alta, según el año de ingreso al Área de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"



HDC: hernia diafragmática congénita.

El dosaje de NT-proPNB mostró una amplia dispersión en sus valores (Tabla 2) y no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0,67$). La curva de COR mostró la escasa discriminación, ABC de 0,46, $p = 0,67$ (Figura 2).

La presencia de hipertensión pulmonar sistémica o suprasistémica se observó en el 75 % de los pacientes que sobrevivieron y en el 83 % de los fallecidos. OR 2,2 (IC 95 %: 0,8-8), $p = 0,1$. No mostró ser un factor de riesgo para mortalidad. La presencia de disfunción ventricular tampoco

TABLA 2. Comparación de variables demográficas y clínicas según la sobrevivencia

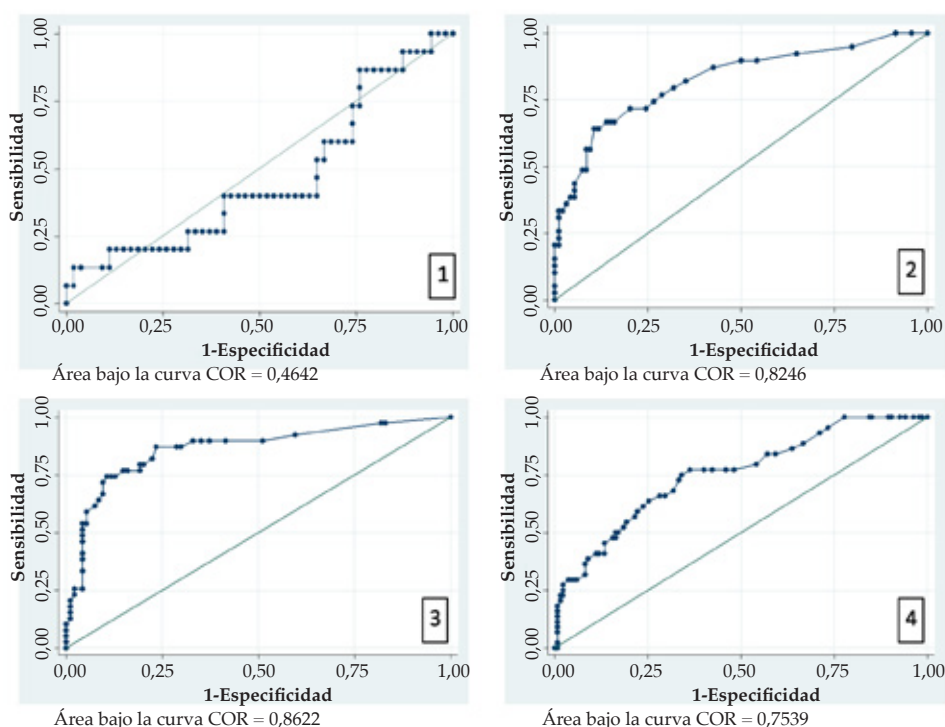
	HDC vivos al momento del alta n = 134	HDC fallecidos n = 44	p
Edad gestacional (semanas) ^{1*}	37,4 (DE 1,3)	36,5 (DE 2,1)	0,03
Sexo masculino (%) ^{3***}	56	59	0,6
Peso de nacimiento (gramos) ^{1*}	2974 (DE 472)	2888 (DE 545)	0,3
Cardiopatía congénita (%) ³	1,5	13,6	0,0000
Enfermedad cromosómica (%) ³	3,7	4,5	0,16
Diagnóstico prenatal (%) ^{3***}	70	80	0,05
Pacientes derivados (%) ^{3***}	56	43	0,1
Lado izquierdo (%) ^{3***}	88	82	0,3
NT-proPNB ^{2**}	8051 (2200-13000)	8700 (6200-11000)	0,67
SNAPPE II ^{2**}	13,0 (5-23)	48,6 (32-62)	0,0000
IO ^{2**}	6 (4-13)	27 (12-46)	0,0000
pCO ₂ alta ^{2**}	48 (41-59)	66 (64,5-79,3)	0,0000

¹ Test de T. ² Wilcoxon test. ³ Test de χ^2 . NT-proPNB: péptido natriurético B, fracción terminal. IO: índice de oxigenación.

pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono en sangre.

* Los valores se expresan en promedio y desvío estándar. ** Mediana e intervalo intercuartilo. *** Porcentaje (%).

FIGURA 2. Curva de características operativas del receptor que muestra la capacidad discriminativa del 1: NT-proPNB, 2: índice de oxigenación, 3: SNAPPE II y 4: pCO₂ más alta en sangre arterial para predecir la mortalidad en pacientes con hernia diafragmática congénita



COR: características operativas del receptor.

fue un factor de riesgo, OR 2,3 (IC 95 %: 0,8-6), $p = 0,05$.

Las variables que mostraron tener una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos fueron el *SNAPPE II*, el IO y el valor más alto de pCO_2 , medidos en el primer día de vida. El *SNAPPE II* mostró buena discriminación. ABC de 0,86 (IC 95 %: 0,78-0,93), punto de corte de 29 (S: del 80 %; E: del 81 %, $LR+$ 3,7, $LR-$ 0,15). Al dicotomizar la muestra en dos grupos *SNAPPE II* menor de 29 e igual o mayor de 29, arrojó un RR de 9,3 (IC 95 %: 3,9-22), $p = < 0,001$. Los pacientes con HDC, que, en el primer día de vida, presentaron un *SNAPPE II* igual a 29 o mayor, tuvieron 9,3 veces más riesgo de morir que aquellos con un *SNAPPE II* menor de 29 (Figura 2).

El IO mostró buena discriminación, con un ABC de 0,82 (IC 95 %: 0,75-0,88), punto de corte de 18 (S: del 71 %; E: del 85 %; $LHR + 7,3$, $LHR - 0,3$). Se dicotomizó según el punto de corte de 18, RR 4,6 (IC 95 %: 2,6-8), $p = < 0,001$. Los pacientes con HDC, que, en el primer día de vida, presentaron un IO igual a 18 o mayor, tuvieron 4,6 veces más riesgo de morir que aquellos con un IO menor de 18 (Figura 2).

El valor más alto de pCO_2 también mostró buena discriminación con un ABC de 0,75 (IC 95 %: 0,68-0,81), punto de corte de 60 (S: del 61 %; E: del 81 %; $LHR + 2,7$; $LHR - 0,5$). Al dicotomizar según el punto de corte, riesgo relativo (RR) 3 (IC 95 %: 1,8-4,8), $p = < 0,001$. Los pacientes que, el primer día de vida, presentaron una pCO_2 igual a 60 mmHg o mayor, tuvieron 3 veces más riesgo de morir que aquellos con una pCO_2 menor de 60 mmHg (Figura 2).

DISCUSIÓN

Los resultados observados en este estudio muestran que las variables *SNAPPE II*, IO y el valor más alto de pCO_2 en sangre, medidos en las primeras 24 horas de vida, fueron factores predictores de mortalidad, con una buena capacidad discriminativa. Este beneficio no fue demostrado por el dosaje de NT-proPNB ni tampoco por la presencia de hipertensión pulmonar sistémica o suprasistémica y/o disfunción ventricular, medidos ecocardiográficamente. Las variables demográficas que mostraron diferencia estadísticamente significativa en este estudio fueron la edad gestacional y la presencia de cardiopatía congénita.

Existe evidencia que muestra que la asociación

de HDC con prematurez aumenta la mortalidad. Un estudio de la base de datos de CDH *Study Group* reporta una sobrevida del 73 % en pacientes con HDC con edad gestacional mayor de 37 semanas o igual, versus una sobrevida del 53 % en pretérminos.¹⁵

La presencia de cardiopatía congénita se observó en 8 pacientes, con una incidencia más baja que en los reportes internacionales, del 4,5 % vs. el 8 %.¹⁶ Solo 2 pacientes con cardiopatía congénita lograron llegar a la reparación quirúrgica y sobrevivir al alta; los 6 pacientes restantes fallecieron antes de la reparación quirúrgica cardíaca.

La presencia de anomalías cromosómicas no mostró una diferencia significativa entre los pacientes vivos y fallecidos. Estudios multicéntricos utilizan la asociación de HDC con enfermedad cromosómica como parte de un puntaje de riesgo para HDC.¹⁷ Si bien la incidencia de enfermedad cromosómica en la población estudiada es baja, existe un déficit en la realización de estudios cromosómicos, tanto en la población de pacientes con HDC de diagnóstico prenatal como posnatal.

El *SNAPPE II* en este estudio ha mostrado una excelente discriminación. Otros autores también han evaluado este puntaje en HDC. La Dra. Chiu y col. reportaron que *SNAPPE II* era un excelente predictor de mortalidad en HDC; los sobrevivientes presentaban puntajes de 20 (desvío estándar -DE- 15) y los fallecidos, de 41 (DE 16) ($p = 0,001$).¹⁸

NT-proPNB ha sido estudiado en la población neonatal, mayormente en pacientes con *ductus* arterioso permeable, hipertensión pulmonar y cardiopatías congénitas.¹² Tiene alto valor pronóstico cuando se toman muestras seriadas; sin embargo, el valor aislado muestra poca discriminación.¹⁹ En este estudio, el valor del NT-proPNB en el primer día no se correlacionó con la mortalidad y mostró una amplia dispersión. Esto no coincidió con el estudio realizado por la Dra. Steurer y col., en el que el dosaje de PNB mostró excelente discriminación en el primer día de vida en pacientes con HDC.²⁰ Esta diferencia con nuestra población puede estar dada por la medición del péptido terminal (NT-proPNB), que es más estable y tiene una vida media más larga que el PNB.

El grado de hipertensión pulmonar evaluado ecocardiográficamente durante el primer día de vida no mostró capacidad discriminativa sobre la mortalidad de estos pacientes en

este estudio. Más del 70 % de los pacientes presentó hipertensión pulmonar sistémica o suprasistémica, y esto no se correlacionó con la sobrevida, probablemente, debido a los cambios hemodinámicos transicionales ocurridos durante el primer día de vida. Otros estudios coinciden en que el grado de hipertensión pulmonar medido ecocardiográficamente, a la semana de vida, es mejor predictor de evolución que el realizado en el primer día de vida.²⁰ El grado de disfunción ventricular es mejor predictor pronóstico en el primer día de vida.²¹

En nuestro estudio, se observa una diferencia importante con respecto a la disfunción ventricular en el primer día de vida; el 67 % en los pacientes que sobrevivieron tenían disfunción ventricular versus el 83 % de los que fallecieron. Si bien esta diferencia no logra ser significativa, muestra una tendencia a predecir mortalidad, que, probablemente, se haga evidente al incorporar más pacientes en esta cohorte.

El IO y el valor más alto de pCO_2 en sangre se han considerado marcadores de desarrollo pulmonar. Se estima que, en pacientes con HDC, el valor de pCO_2 estima mejor el grado de hipoplasia pulmonar que la PaO_2 , debido a que la oxigenación podría ser modificada por el grado de hipertensión pulmonar en el momento de la toma de la muestra.^{22,23}

El valor de pCO_2 en sangre puede estimar el grado de hipoplasia pulmonar. El aumento del valor de pCO_2 se asocia, habitualmente, al requerimiento de ventilación de alta frecuencia (VAF) en el primer día de vida. Esta modalidad ventilatoria en pacientes con HDC puede aumentar la disfunción ventricular y no ha mostrado beneficios con respecto a la ventilación convencional.²⁴ El desarrollo de puntajes que combinen factores de riesgo prenatales y posnatales en pacientes con HDC puede mejorar la capacidad predictiva temprana para evaluar el riesgo de mala evolución en esta población.^{7,25}

Entre las debilidades de este estudio, cabe destacar que se trata de un estudio retrospectivo y realizado en un único centro. Desde el punto de vista metodológico, el RR de las variables *SNAPPE II*, IO y pCO_2 más alta no fue ajustado por otras variables confundidoras, sino analizado en forma independiente. La ausencia de categorización en la variable disfunción ventricular por ecocardiografía, en derecha, izquierda y/o biventricular, es una importante limitación, ya que la bibliografía actual muestra como un fuerte predictor de evolución en estos

pacientes la presencia de disfunción ventricular izquierda.^{21,26} Las fortalezas del estudio son el elevado número de pacientes analizados, tratándose de una enfermedad infrecuente, y que fue realizado en un centro de referencia, con una elevada sobrevida del 75 %, mientras que recientes estudios regionales reportan una sobrevida del 32 %.²⁷

CONCLUSIÓN

El *SNAPPE II*, el IO y el valor más alto de pCO_2 arterial, medidos el primer día de vida en pacientes con HDC, mostraron buena capacidad predictiva con respecto a la evolución. *SNAPPE II* fue superior al IO y al valor más alto de pCO_2 . ■

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Susana Patricia Rodríguez, directora de Docencia e Investigación del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", por su valiosa colaboración en el desarrollo de este estudio.

REFERENCIAS

1. Kluth D, Tenbrinck R, Von Ekesparre M, Kangah R, et al. The natural history of congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia in the embryo. *J Pediatr Surg.* 1993; 28(3):456-62.
2. Eastwood MP, Russo FM, Toelen J, Deprest J. Medical interventions to reverse pulmonary hypoplasia in the animal model of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50(8):820-38.
3. Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin Pediatr Surg.* 2017; 26(3):147-53.
4. Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, et al. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol.* 2000; 156(4):1299-306.
5. Wynn J, Krishnan U, Aspelund G, Zhang Y, et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management. *J Pediatr.* 2013; 163(1):114-9.e1.
6. Coughlin MA, Werner NL, Gajarski R, Gadepalli S, et al. Prenatally diagnosed severe CDH: mortality and morbidity remain high. *J Pediatr Surg.* 2016; 51(7):1091-5.
7. Werner NL, Coughlin M, Kunisaki SM, Hirschl R, et al. Prenatal and postnatal markers of severity in congenital diaphragmatic hernia have similar prognostic ability. *Prenat Diagn.* 2016; 36(2):107-11.
8. Kastenholz KE, Weis M, Hagelstein C, Weiss C, et al. Correlation of observed-to-expected MRI fetal lung volume and ultrasound lung-to-head ratio at different gestational times in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *AJR Am J Roentgenol.* 2016; 206(4):856-66.
9. Kilian AK, Schaible T, Hofmann V, Brade J, et al. Congenital diaphragmatic hernia: predictive value of MRI relative lung-to-head ratio compared with MRI fetal lung volume and sonographic lung-to-head ratio. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192(1):153-8.
10. Bebbington M, Victoria T, Danzer E, Moldenhauer J, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging parameters in predicting survival in isolated left-

- sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43(6):670-4.
11. Richardson D, Corcoran J, Escobar G, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr.* 2001; 138(1):92-100.
 12. El-Khuffash A, Molloy EJ. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92(4):F320-4.
 13. Suda K, Bigras JL, Bohn D, Hornberger LK, et al. Echocardiographic predictors of outcome in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2000; 105(5):1106-9.
 14. Tan YW, Ali K, Andradi G, Sasidharan L, et al. Prognostic value of the oxygenation index to predict survival and timing of surgery in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2019; 54(8):1567-72.
 15. Tsao K, Allison N, Harting MT, Lally PA, et al. Congenital diaphragmatic hernia in the preterm infant. *Surgery.* 2010; 148(2):404-10.
 16. Patel M, Bell C, Lally K, Lally P, et al. Lowest PaCO₂ on the first day of life predicts mortality and morbidity among infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol.* 2019; 39(2):229-36.
 17. Brindle ME, Cook EF, Tibboel D, Lally P, et al. A clinical prediction rule for the severity of congenital diaphragmatic hernias in newborns. *Pediatrics.* 2014; 134(2):e413-9.
 18. Chiu L, Desai J, Shanti C, Rane S, et al. SNAPPE II Score As a Predictor of Survival in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia: A Single Center Experience. *Eur J Pediatr Surg.* 2016; 26(04):316-21.
 19. Salas G, Josefowicz M, Goldsmit G, Disa G, et al. Péptido natriurético tipo B: utilidad en el manejo de recién nacidos críticamente enfermos. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(5):483-9.
 20. Steurer M, Moon-Grady A, Fineman J, Sun C, et al. B-type natriuretic peptide: a prognostic marker in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res.* 2014; 76(6):549-54.
 21. Patel N, Massolo A, Paria A, Stenhouse E, et al. Early postnatal ventricular dysfunction is associated with disease severity in patients with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 2018; 203:400-7.e1.
 22. Grizelj R, Bojanić K, Pritišanac E, Luetic T, et al. Survival prediction of high-risk outborn neonates with congenital diaphragmatic hernia from capillary blood gases. *BMC Pediatr.* 2016; 16:114.
 23. Schultz CM, DiGeronimo RJ, Yoder BA. Congenital diaphragmatic hernia: a simplified postnatal predictor of outcome. *J Pediatr Surg.* 2007; 42(3):510-6.
 24. Van den Hout L, Tibboel D, Vijfhuizen S, TeBeest H, et al. The VICI-trial: high frequency oscillation versus conventional mechanical ventilation in newborns with congenital diaphragmatic hernia: an international multicentre randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2011; 11:98.
 25. Oh C, Youn JK, Han J, Yang H, et al. Predicting Survival of Congenital Diaphragmatic Hernia on the First Day of Life. *World J Surg.* 2019; 43(1):282-90.
 26. Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, Hopper R, et al. The Left Ventricle in Congenital Diaphragmatic Hernia: Implications for the Management of Pulmonary Hypertension. *J Pediatr.* 2018; 197:17-22.
 27. Cruz-Martínez R, Etchegaray A, Molina-Giraldo S, Nieto-Castro B, et al. A multicentre study to predict neonatal survival according to lung-to-head ratio and liver herniation in fetuses with left congenital diaphragmatic hernia (CDH): Hidden mortality from the Latin American CDH Study Group Registry. *Prenat Diagn.* 2019; 39(7):519-26.

Artículos seleccionados

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

PEDIATR PULMONOL. 2020;1-8. DOI:10.1002/ppul.24662

Viabilidad de un programa de ventilación pediátrica domiciliar prolongada en Argentina: 11 años de experiencia (Leske V, et al. *Feasibility of a pediatric long-term Home Ventilation Program in Argentina: 11 years' experience*)

Comentario: Dra. M. Susana Rodríguez. Medicina Interna Pediátrica. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

PEDIATR PULMONOL. 2020; 10.1002/ppul.24676

Asociación entre hospitalización por virus sincicial respiratorio en la infancia y asma infantil

(Coutts J, et al. *Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma*)

Comentario: Dr. Santiago M. Vidaurreta. Hospital Universitario CEMIC.

Congenital diaphragmatic hernia: postnatal predictors of mortality

Gisela L. Salas, M.D.^a, Jessica C. Otaño, M.D.^a, Claudia M. Cannizzaro, M.D.^a,
María T. Mazzucchelli, M.D.^a and Gustavo S. Goldsmit, M.D.^a

ABSTRACT

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) prevalence is low while its associated morbidity and mortality rates are high. Postnatal prognostic factors on the first day of life are useful for predicting the outcome.

Objectives. To determine the mortality predictive ability of postnatal echocardiographic, clinical, and biochemical factors among newborn infants with CDH in their first day of life.

Method. Observational analytical study of a retrospective cohort. Patients with CDH were consecutively included between March 2012 and November 2018. On the first day of life, analyzed predictors were the oxygenation index (OI), the highest partial pressure of carbon dioxide (pCO₂) level in blood, the SNAPPE II severity score, the echocardiography, and the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) value.

Results. The population consisted of 178 patients with CDH. Survival was 75 %. Extracorporeal membrane oxygenation was used in 24 %. The early onset of systemic or suprasystemic pulmonary hypertension showed no predictive ability (OR: 2.2, 95 % CI: 0.8-8), $p = 0.1$. NT-proBNP did not show good discrimination either (area under the curve [AUC]: 0.46, $p = 0.67$). The OI, SNAPPE II score, and the highest pCO₂ level showed adequate discrimination power, AUC for OI: 0.82, AUC for SNAPPE II: 0.86, and AUC for pCO₂: 0.75, $p < 0.001$.

Conclusion. The SNAPPE II score, the OI, and the highest pCO₂ level measured on the first day of life, showed a good predictive ability in terms of the course of the disease; the SNAPPE II score was better than the OI and the highest pCO₂ level.

Key words: diaphragmatic hernia, mortality, determinants.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.173>

To cite: Salas GL, Otaño JC, Cannizzaro CM, Mazzucchelli MT, Goldsmit GS. Congenital diaphragmatic hernia: postnatal predictors of mortality. Arch Argent Pediatr 2020;118(3):173-179.

INTRODUCTION

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) occurs in approximately 1 in every 3000-5000 live births and has high perinatal morbidity and mortality rates. CDH is characterized by the presence of pulmonary hypoplasia or agenesis involving the left, right or both lungs, the failure of diaphragmatic closure, and the herniation of abdominal organs into the thoracic cavity.^{1,2} Morbidity and mortality are especially determined by the association with other malformations, the degree of pulmonary hypoplasia and the presence of secondary pulmonary hypertension.³

The etiopathogenesis of CDH is unknown. In the beginning, it was believed that the defect was associated with failure of diaphragmatic closure. At present, it is postulated that a disruption occurs during lung development, as a first step towards the development of CDH, followed by failure of diaphragmatic closure.⁴

In recent years, the survival of patients with CDH has improved dramatically and has ranged between 50 % and 90 %, depending on the units. However, this is accompanied by a higher long-term morbidity.⁵

The availability of antenatal diagnosis may vary among different countries. It is 70 % according to world reports on CDH (Congenital Diaphragmatic Hernia [CDH] Study Group).⁶ The use of prenatal ultrasound predictors, the observed-to-expected lung-to-head ratio (O/E LHR), extent of liver herniation into the thoracic cavity, fetal echocardiographies,^{7,8} and the observed-to-expected total fetal lung volume (O/E TFLV) determined by magnetic resonance imaging (MRI),

a. Neonatal Intensive Care Unit, Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Gisela L. Salas, M.D.:
salasenator@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 6-6-2019
Accepted: 11-13-2019

are very good antenatal predictors of the outcome of patients with CDH.^{9,10}

However, in those regions where antenatal diagnosis rates are lower than those reported internationally and the availability of resources, such as fetal MRI and the estimation of ultrasound predictors, is limited, postnatal risk factors indicative of a poor outcome become relevant.

The Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II (SNAPPE II), developed by Richardson and modified in 1998, is a severity score used to classify the risk of all patients admitted to a neonatal intensive care unit. The SNAPPE II score has been widely accepted because it is simple, easy to record, and has an adequate predictive ability.¹¹

The B-type natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) are biomarkers released into the circulation in response to ventricular volume or pressure overload. As a prognostic factor, it has been widely used in patients of all age groups, especially in those with cardiac involvement and pulmonary hypertension.¹²

An echocardiography in patients with CDH in their first day of life helps to estimate the degree of pulmonary hypertension. The presence of suprasystemic pulmonary hypertension has been considered a risk factor for mortality.¹³ It is also worth mentioning the prognostic value of measuring blood gases and the oxygenation index (OI).¹⁴

The objective of this study was to determine the mortality predictive ability of postnatal echocardiographic, clinical and biochemical factors among newborn infants with CDH measured in their first day of life.

MATERIAL AND METHODS

This was an observational analytical study of a retrospective cohort. All patients with CDH admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", level IIIb, were consecutively included between March 2012 and November 2018. Patients admitted after their first day of life were excluded.

Predictors of mortality analyzed included demographic outcome measures, the OI, highest value of partial pressure of carbon dioxide in blood ($p\text{CO}_2$), the SNAPPE II severity score, the degree of pulmonary hypertension, presence of ventricular dysfunction by echocardiography, and the NT-proBNP level, all measured on the first day of life. Demographic outcome measures

included gestational age, birth weight, sex, the presence of congenital heart disease, antenatal diagnosis, hernia laterality, referred patients, mode of delivery, and chromosomal disorder.

The presence of a congenital heart disease was diagnosed by fetal and/or postnatal echocardiography. Congenital heart diseases were defined as those requiring surgical repair. Small or restrictive atrial and/or ventricular septal defects and the presence of a patent ductus arteriosus were excluded, even if they required surgical repair.

OI was estimated based on the following formula: *mean arterial pressure (MAP) x fraction of inspired oxygen (FiO_2)/postductal partial pressure of oxygen ($p\text{aO}_2$)*. The SNAPPE II score assigns different scores based on the following outcome measures: birth weight, blood pressure, body temperature, blood pH, urine output, Apgar score at 5 minutes, $p\text{aO}_2/\text{FiO}_2$, occurrence of seizures and intrauterine growth restriction.¹¹

The highest $p\text{CO}_2$ value was determined by selecting, among blood gases tests performed on the first day of life, the one showing the highest level of $p\text{CO}_2$. In all cases, blood gases were analyzed in samples collected from catheters inserted in the umbilical or femoral artery, and these were postductal measurements.

NT-proBNP levels were obtained using 1-mL blood samples collected from the arterial catheter in a sodium heparin tube and then centrifuged. Measurements were made by microparticle enzyme immunoassay (AXSYM system, ABBOTT Laboratories), and values were reported as pg/mL.

The echocardiography was performed on newborns within the first 24 hours of life by the hospital cardiologists. The echocardiographic outcome measures analyzed included the degree of pulmonary hypertension, classified as infrasytemic, systemic or suprasystemic, and the presence of ventricular dysfunction.

The study was approved by the Research and Teaching Board of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Statistical analysis: All outcome measures were summarized using descriptive statistics of central tendency, position, and dispersion. Numerical outcome measures were compared using a Wilcoxon non-parametric test or t test, based on their distribution. Categorical outcome measures were compared using the χ^2 test. Non-parametric receiver operating characteristic (ROC) curves were developed. The area under the curve (AUC) and the 95 % confidence

interval (CI), sensitivity (S), specificity (Sp), positive likelihood ratio (LR+), and negative likelihood ratio (LR-) were estimated for each cut-off value. The marker's cut-off value was defined as the one that reached the maximum sensitivity and specificity. Based on the selected cut-off value, the outcome measure was dichotomized and the relative risk (RR) and its corresponding 95 % CI were estimated. The odds ratio (OR) and its corresponding 95 % CI were estimated for echocardiographic outcome measures. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The statistical analysis was performed with the STATA SE 12.0 software (StataCorp LP, USA).

RESULTS

The study population consisted of 182 patients with CDH. Four patients were excluded because they were admitted to the unit after the first day of life. A total of 178 patients were analyzed. The rate of overall survival was 75 %. *Table 1* describes the clinical and demographic characteristics of the study population. *Figure 1* shows the distribution of CDH by year and survival per year.

Demographic and clinical outcome measures were compared based on mortality and are shown in *Table 2*. The outcome measures that showed a statistically significant difference in terms of mortality were the gestational age and the presence of congenital heart disease.

TABLE 1. General characteristics of the study population

	CDH n = 178
Gestational age (weeks) ¹	37 (SD 1.6)
Birth weight (g)	2952 (SD 492)
Male sex (n and %)	102 (57)
Congenital heart disease (n and %)	8 (4.4)
Chromosome disorder (n and %)	7 (4)
Antenatal diagnosis (n and %)	130 (73)
Survival at the time of discharge (n and %)	134 (75)
Referred patients (n and %)	92 (52)
Birth by cesarean section (n and %)	137 (77)
Corrective surgery (n and %)	154 (87)
Left-sided (n and %)	154 (87)
Age at the time of corrective surgery (days) ²	6 (IQR: 3.5-10)
Age at death (days) ²	8 (IQR: 2-18)
ECMO requirement (n and %)	43 (24)
Survival at the time of ECMO weaning (n and %)	32 (75)
Survival of patients receiving ECMO at the time of discharge	24 (57)

¹ Values are described as mean and standard deviation (SD) and

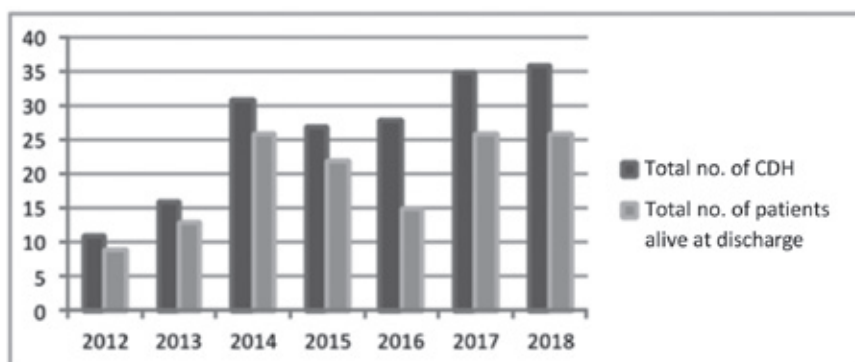
² as median and interquartile range (IQR).

CDH: congenital diaphragmatic hernia.

SD: standard deviation.

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation.

FIGURE 1. Total number of patients with congenital diaphragmatic hernia and total number of survivors at the time of discharge, by year of admission to the Neonatal Intensive Care Unit of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"



CDH: congenital diaphragmatic hernia.

NT-proBNP levels showed a wide dispersion (Table 2), but there was no statistically significant difference between both groups ($p = 0.67$). The ROC curve described the poor discrimination, an AUC of 0.46, $p = 0.67$ (Figure 2).

Systemic or suprasystemic pulmonary hypertension occurred in 75 % of survivors and in 83 % of deceased patients, OR: 2.2 (95 % CI: 0.8-8), $p = 0.1$. This was not a risk factor for mortality. Also, the presence of ventricular dysfunction was not a risk factor, OR: 2.3 (95 % CI: 0.8-6), $p = 0.05$.

The outcome measures that showed a statistically significant difference between both groups were SNAPPE II score, OI, and the highest level of pCO_2 , measured on the first day of life. SNAPPE II score showed an adequate discrimination, an AUC of 0.86 (95 % CI: 0.78-0.93), cut-off point: 29 (S: 80 %; Sp: 81 %; LR+: 3.7; LR-: 0.15). After dichotomizing the sample into two groups, SNAPPE II score <29 or ≥ 29 , the RR was 9.3 (95 % CI: 3.9-22), $p = <0.001$. Patients with CDH who, on their first day of life, had a SNAPPE II score ≥ 29 had a risk of death 9.3 times higher than those with a SNAPPE II score < 29 (Figure 2).

The OI showed an adequate discrimination, with an AUC of 0.82 (95 % CI: 0.75-0.88), cut-off point: 18 (S: 71 %; Sp: 85 %; LHR+: 7.3; LHR-: 0.3). The OI was dichotomized based on the cut-off point of 18, RR: 4.6 (95 % CI: 2.6-8), $p = <0.001$. Patients with CDH who, on their first day of life, had an OI ≥ 18 had a risk of death 4.6 times higher than those with an OI <18 (Figure 2).

The highest level of pCO_2 also showed an adequate discrimination, with an AUC of

0.75 (95 % CI: 0.68-0.81), cut-off point: 60 (S: 61 %; Sp: 81 %; LHR+: 2.7; LHR-: 0.5). After dichotomizing the pCO_2 based on the cut-off point, the RR was 3 (95 % CI: 1.8-4.8), $p = <0.001$. Patients who, on their first day of life, had a $pCO_2 \geq 60$ mmHg had a risk of death 3 times higher than those with a $pCO_2 <60$ mmHg (Figure 2).

DISCUSSION

The results observed in this study show that the SNAPPE II score, OI, and the highest level of pCO_2 in blood, measured on the first day of life, were predictors of mortality and had a good discrimination power. Such benefit was not demonstrated by the NT-proBNP levels or the presence of systemic or suprasystemic pulmonary hypertension and/or ventricular dysfunction, measured by echocardiography. In this study, the demographic outcome measures that showed a statistically significant difference were gestational age and presence of congenital heart disease.

Evidence has demonstrated that a CDH in association with prematurity increases mortality. An analysis of the CDH Study Group database reported a 73 % survival in patients with a CDH with a gestational age of at least 37 weeks compared to a 53 % survival in preterm infants.

Congenital heart disease was observed in 8 patients, with an incidence of 4.5 %, lower than the 8 % described in international reports.¹⁶ Only 2 patients with congenital heart disease lived to undergo a surgical repair and survived after discharge; the remaining 6 patients died before being subjected to a cardiac surgical repair.

The presence of chromosomal abnormalities

TABLE 2. Comparison of demographic and clinical outcome measures based on survival

	CDH patients alive at discharge n = 134	CDH patients who died n = 44	p
Gestational age (weeks) ^{1*}	37.4 (SD 1.3)	36.5 (SD 2.1)	0.03
Male gender (%) ³	56	59	0.6
Birth weight (g) ^{1*}	2974 (SD 472)	2888 (SD 545)	0.3
Congenital heart disease (%) ³	1.5	13.6	0.0000
Chromosome disorder (%) ³	3.7	4.5	0.16
Antenatal diagnosis (%) ³	70	80	0.05
Referred patients (%) ³	56	43	0.1
Left-sided (%) ³	88	82	0.3
NT-proBNP ^{2**}	8051 (2200-13000)	8700 (6200-11000)	0.67
SNAPPE II score ^{2**}	13.0 (5-23)	48.6 (32-62)	0.0000
OI ^{2**}	6 (4-13)	27 (12-46)	0.0000
High pCO_2 ^{2**}	48 (41-59)	66 (64.5-79.3)	0.0000

¹ T test. ² Wilcoxon test. ³ χ^2 test. NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

OI: oxygenation index. pCO_2 : partial pressure of carbon dioxide in blood.

* Values are described as mean and standard deviation (SD). ** Median and interquartile range.

was not associated with a significant difference between alive and dead patients. Multicenter studies have used the association between CDH and chromosomal abnormalities as part of a risk score for CDH.¹⁷ Although the incidence of chromosomal disorders in the studied population is low, chromosomal testing is deficient both in the population of patients with an antenatal and postnatal diagnosis of CDH.

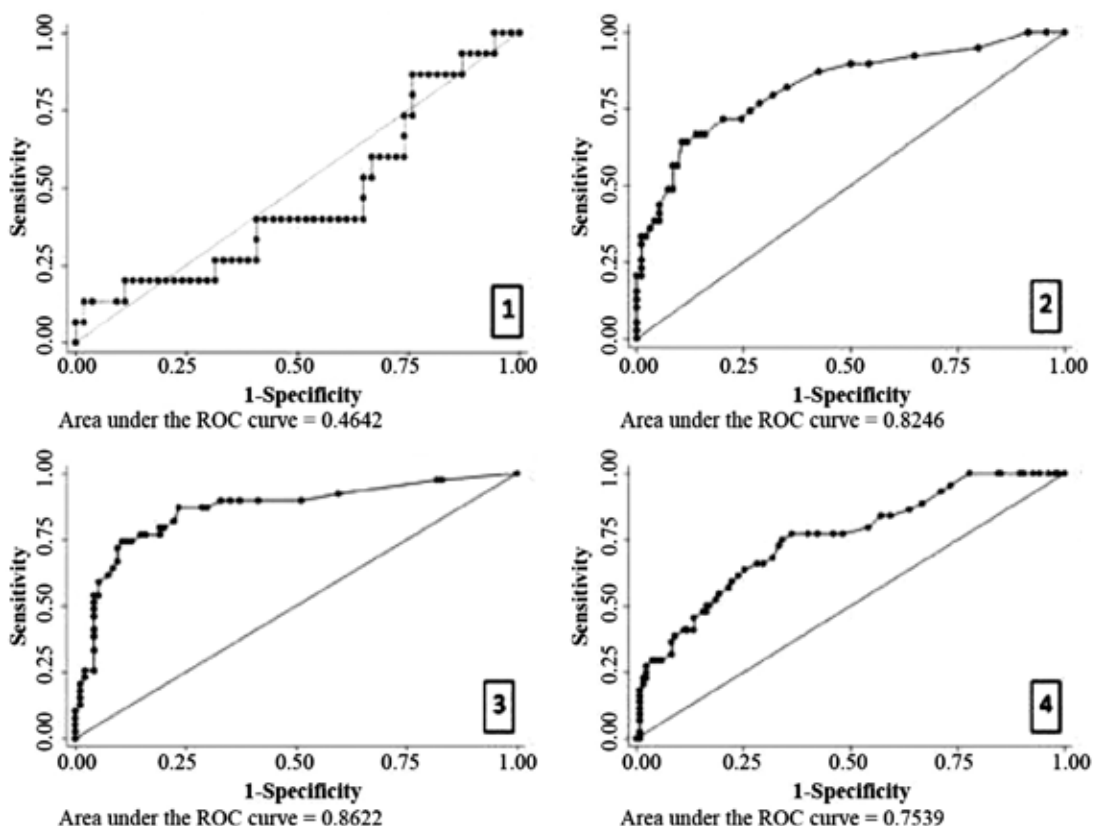
In this study, SNAPPE II score showed an excellent discrimination power. Other authors have also assessed this scoring system in CDH. Chiu et al. reported that the SNAPPE II score was an excellent predictor of mortality in CDH; survivors had a score of 20 (standard deviation [SD]: 15), whereas dead patients had a score of 41 (SD: 16) ($p = 0.001$).¹⁸

NT-proBNP has been studied in the neonatal population, mostly among patients with patent ductus arteriosus, pulmonary hypertension, and congenital heart diseases.¹² It shows a high prognostic value when serial samples are

collected; however, an isolated value provides poor discrimination.¹⁹ In this study, NT-proBNP levels on the first day of life were not correlated to mortality and had a wide dispersion. This was not consistent with the study carried out by Steurer et al., where the BNP level showed an excellent discrimination on the first day of life of patients with CDH.²⁰ Such difference with our population may be due to the N-terminal peptide (NT-proBNP) measurement, which is more stable and has a longer half-life than the BNP.

The degree of pulmonary hypertension assessed by echocardiography on the first day of life did not display a discrimination power in relation to mortality among these patients in this study. More than 70 % of patients had systemic or suprasystemic pulmonary hypertension, but this was not correlated to survival, probably due to the transitional hemodynamic changes that take place during the first day of life. Other studies agree that the degree of pulmonary hypertension measured by echocardiography at the first week

FIGURE 2. Receiver operating characteristic curve showing the discrimination ability of 1: NT-proBNP, 2: oxygenation index, 3: SNAPPE II score, and 4: highest $p\text{CO}_2$ level in arterial blood to predict mortality in patients with congenital diaphragmatic hernia



ROC: receiver operating characteristic.

of life is a better predictor of outcome than when measured on the first day of life.²⁰ The extent of ventricular dysfunction is a better prognostic predictor on the first day of life.²¹

In our study, a major difference was observed in relation to ventricular dysfunction on the first day of life; 67 % of survivors had ventricular dysfunction versus 83 % of those who died. Although such difference is not significant, it describes a trend towards a prediction of mortality, which would probably become more evident if more patients had been included in this cohort.

The OI and highest level of pCO₂ in blood have been considered markers of lung development. It has been estimated that, in patients with CDH, the pCO₂ level is better than paO₂ to predict pulmonary hypoplasia degree because oxygenation may be affected by the degree of pulmonary hypertension at the time of sample collection.^{22,23}

The levels of pCO₂ in blood may be used to estimate the degree of pulmonary hypoplasia. An increase in pCO₂ levels is usually associated with high frequency ventilation (HFV) requirements on the first day of life. This ventilation mode in patients with CDH may induce greater ventricular dysfunction and no benefits have been shown in comparison with conventional ventilation.²⁴ The development of scoring systems that combine antenatal and postnatal risk factors in patients with CDH may improve the early predictive ability to assess the risk of a poor outcome in this population.^{7,25}

In relation to the weaknesses of this study, it is worth mentioning that this is a retrospective study conducted at a single site. From a methodological perspective, the RR of SNAPPE II, OI, and highest pCO₂ outcome measures was not adjusted for other confounders and was, instead, analyzed independently. The lack of classification of ventricular dysfunction by echocardiography into right, left and/or biventricular is a major limitation because the current bibliography describes the presence of left ventricular dysfunction in these patients as a strong predictor of outcome.^{21,26} The strengths of this study are the large number of patients studied, considering that this is a rare condition, and that it was conducted at a referral hospital, with a high survival rate (75 %), whereas recent regional studies have reported a survival rate by 32 %.²⁷

CONCLUSION

SNAPPE II score, OI, and the highest level of pCO₂ in blood, measured on the first day of life among patients with CDH, showed an adequate predictive ability related to the outcome. SNAPPE II score had a better performance than OI and the highest level of pCO₂. ■

Acknowledgments

The authors would like to thank Susana Patricia Rodríguez, M.D. and Director of Research and Teaching Board of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", for the valuable collaboration in the development of this study.

REFERENCES

1. Kluth D, Tenbrinck R, Von Ekesparre M, Kangah R, et al. The natural history of congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia in the embryo. *J Pediatr Surg.* 1993; 28(3):456-62.
2. Eastwood MP, Russo FM, Toelen J, Deprest J. Medical interventions to reverse pulmonary hypoplasia in the animal model of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50(8):820-38.
3. Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin Pediatr Surg.* 2017; 26(3):147-53.
4. Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, et al. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol.* 2000; 156(4):1299-306.
5. Wynn J, Krishnan U, Aspelund G, Zhang Y, et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management. *J Pediatr.* 2013; 163(1):114-9.e1.
6. Coughlin MA, Werner NL, Gajarski R, Gadepalli S, et al. Prenatally diagnosed severe CDH: mortality and morbidity remain high. *J Pediatr Surg.* 2016; 51(7):1091-5.
7. Werner NL, Coughlin M, Kunisaki SM, Hirschl R, et al. Prenatal and postnatal markers of severity in congenital diaphragmatic hernia have similar prognostic ability. *Prenat Diagn.* 2016; 36(2):107-11.
8. Kastenholz KE, Weis M, Hagelstein C, Weiss C, et al. Correlation of observed-to-expected MRI fetal lung volume and ultrasound lung-to-head ratio at different gestational times in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *AJR Am J Roentgenol.* 2016; 206(4):856-66.
9. Kilian AK, Schaible T, Hofmann V, Brade J, et al. Congenital diaphragmatic hernia: predictive value of MRI relative lung-to-head ratio compared with MRI fetal lung volume and sonographic lung-to-head ratio. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192(1):153-8.
10. Bebbington M, Victoria T, Danzer E, Moldenhauer J, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging parameters in predicting survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43(6):670-4.
11. Richardson D, Corcoran J, Escobar G, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr.* 2001; 138(1):92-100.
12. El-Khuffash A, Molloy EJ. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92(4):F320-4.
13. Suda K, Bigras JL, Bohn D, Hornberger LK, et al. Echocardiographic predictors of outcome in newborns

- with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2000; 105(5):1106-9.
14. Tan YW, Ali K, Andradi G, Sasidharan L, et al. Prognostic value of the oxygenation index to predict survival and timing of surgery in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(8):1567-72.
15. Tsao K, Allison N, Harting MT, Lally PA, et al. Congenital diaphragmatic hernia in the preterm infant. *Surgery*. 2010; 148(2):404-10.
16. Patel M, Bell C, Lally K, Lally P, et al. Lowest PaCO₂ on the first day of life predicts mortality and morbidity among infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol*. 2019; 39(2):229-36.
17. Brindle ME, Cook EF, Tibboel D, Lally P, et al. A clinical prediction rule for the severity of congenital diaphragmatic hernias in newborns. *Pediatrics*. 2014; 134(2):e413-9.
18. Chiu L, Desai J, Shanti C, Rane S, et al. SNAPPE II Score As a Predictor of Survival in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia: A Single Center Experience. *Eur J Pediatr Surg*. 2016; 26(04):316-21.
19. Salas G, Josefowicz M, Goldsmit G, Disa G, et al. Péptido natriurético tipo B: utilidad en el manejo de recién nacidos críticamente enfermos. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(5):483-9.
20. Steurer M, Moon-Grady A, Fineman J, Sun C, et al. B-type natriuretic peptide: a prognostic marker in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res*. 2014; 76(6):549-54.
21. Patel N, Massolo A, Paria A, Stenhouse E, et al. Early postnatal ventricular dysfunction is associated with disease severity in patients with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2018; 203:400-7.e1.
22. Grizelj R, Bojanić K, Pritišanac E, Luetic T, et al. Survival prediction of high-risk outborn neonates with congenital diaphragmatic hernia from capillary blood gases. *BMC Pediatr*. 2016; 16:114.
23. Schultz CM, DiGeronimo RJ, Yoder BA. Congenital diaphragmatic hernia: a simplified postnatal predictor of outcome. *J Pediatr Surg*. 2007; 42(3):510-6.
24. Van den Hout L, Tibboel D, Vijfhuizen S, Te Beest H, et al. The VICI-trial: high frequency oscillation versus conventional mechanical ventilation in newborns with congenital diaphragmatic hernia: an international multicentre randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2011; 11:98.
25. Oh C, Youn JK, Han J, Yang H, et al. Predicting Survival of Congenital Diaphragmatic Hernia on the First Day of Life. *World J Surg*. 2019; 43(1):282-90.
26. Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, Hopper R, et al. The Left Ventricle in Congenital Diaphragmatic Hernia: Implications for the Management of Pulmonary Hypertension. *J Pediatr*. 2018; 197:17-22.
27. Cruz-Martínez R, Etcheagaray A, Molina-Giraldo S, Nieto-Castro B, et al. A multicentre study to predict neonatal survival according to lung-to-head ratio and liver herniation in fetuses with left congenital diaphragmatic hernia (CDH): Hidden mortality from the Latin American CDH Study Group Registry. *Prenat Diagn*. 2019; 39(7):519-26.

Factores de riesgo asociados a mortalidad en recién nacidos con hernia diafragmática congénita

Risk factors associated with mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia

Dra. María F. Galletti^a, Dra. Carolina Giudice^a, Dr. Pablo H. Brener Dik^a,
Dra. Silvia Fernández Jonusas^a, Dra. Luisa Baldini^a y Dr. Gonzalo L. Mariani^a

RESUMEN

Introducción. La hernia diafragmática congénita presenta alta morbimortalidad. Existen herramientas para predecir sobrevida, tanto prenatal (índice pulmón-cabeza observado/ esperado [*observed/expected lung-to-head ratio*; OE-LHR, por sus siglas en inglés], presencia de hígado en tórax) como posnatal (puntaje del Grupo de Estudio sobre Hernia Diafragmática Congénita, *Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group*, CDHSG). El objetivo fue identificar factores de riesgo asociados a mortalidad y estimar la mortalidad ajustada por riesgo prenatal en el subgrupo de pacientes con hernia izquierda aislada.

Población y métodos. Estudio retrospectivo y analítico de pacientes nacidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires durante 2011-2018. Se realizó un análisis multivariable para evaluar factores de riesgo asociados a mortalidad. Para la mortalidad ajustada por riesgo prenatal, se realizó una razón entre la mortalidad observada y la media "esperada" según el OE-LHR.

Resultados. Se incluyeron 53 pacientes. La mediana de edad gestacional fue 38 semanas, y la media de peso al nacer, 3054 gramos. El 73 % de los pacientes tuvo hernia aislada. La mortalidad global fue del 45 %, mayor en pacientes con malformaciones asociadas. En el análisis multivariable, la presencia de hipertensión pulmonar grave estimada por ecocardiografía postnatal se asoció en forma independiente a mortalidad: (*odds ratio* ajustado 6,4; IC 95 %: 1,02-40). La mortalidad global observada en pacientes con hernia izquierda aislada fue similar a la esperada (razón 1,05).

Conclusión. La mortalidad global es similar a la esperada según el OE-LHR. En nuestra población, la hipertensión pulmonar grave luego del nacimiento resultó determinante de la mortalidad.

Palabras clave: hernia diafragmática congénita, mortalidad neonatal, factores de riesgo, hipertensión pulmonar.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.180>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.180>

Cómo citar: Galletti MF, Giudice C, Brener Dik PH, Fernández Jonusas S, et al. Factores de riesgo asociados a mortalidad en recién nacidos con hernia diafragmática congénita. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):180-186.

INTRODUCCIÓN

La hernia diafragmática congénita (HDC) es una anomalía que ocurre en 1 de cada 2500-4000 recién nacidos (RN).¹ La mortalidad global es del 40 % al 60 %, y la morbilidad respiratoria, del 15 % al 25 %. El 85-90 % de las lesiones son izquierdas y un 30-40 % de los casos presentan cromosopatías o síndromes genéticos y anomalías asociadas que aumentan la mortalidad.^{2,3}

La hipoplasia pulmonar es uno de los determinantes de la morbimortalidad, por lo cual la predicción basada en factores de riesgo prenatales se focalizó en imágenes de ultrasonido y resonancia magnética nuclear de pulmón.⁴⁻⁷ El índice pulmón-cabeza observado sobre el esperado (*observed/expected lung-to-head ratio*; OE-LHR, por sus siglas en inglés) es la herramienta más utilizada para estimar el riesgo prenatal. Se validó exclusivamente para pacientes con HDC izquierda aislada y es un marcador de hipoplasia pulmonar.⁸

El OE-LHR se combina con la presencia de hígado en el tórax para estimar el grado de hipoplasia pulmonar y predecir la sobrevida posnatal. Así, los pacientes con un OE-LHR < 15 % presentan hipoplasia pulmonar extrema sin reporte de sobrevivientes; con OE-LHR del 15-25 %, presentan hipoplasia pulmonar grave con supervivencia del 20 %; con OE-LHR del 26-35 % y del 36-45 % con hígado en el tórax presentan hipoplasia pulmonar moderada con supervivencia del 30-60 %.

a. Departamento de
Pediatria, Servicio
de Neonatología,
Hospital Italiano
de Buenos Aires,
Ciudad Autónoma
de Buenos Aires,
Argentina.

Correspondencia:
Dra. María F. Galletti:
maria.galletti@
hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-4-2019
Aceptado: 3-12-2019

Finalmente, los fetos que tienen $OE-LHR > 45\%$ y del 36-45 % con hígado en el abdomen presentan hipoplasia pulmonar leve y sobreviven más del 75 %.⁹

Existe una herramienta para estratificar a los pacientes en categorías con diferente riesgo de muerte en la etapa posnatal inmediata. Esta fue validada por el Grupo de Estudio sobre Hernia Diafragmática Congénita (*Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group*, CDHSG).¹⁰ El modelo incluye las siguientes variables: apgar al 5° min < 7 , cardiopatía congénita y/o anomalías cromosómicas, hipertensión pulmonar (HTP) grave diagnosticada por ecocardiografía y pequeño para la edad gestacional (PEG). De este modo, se identifican 3 grupos con diferente probabilidad de morir: puntaje 0, bajo riesgo ($< 10\%$); puntaje 1-2, riesgo intermedio (el 25 %) y puntaje ≥ 3 , riesgo alto de mortalidad (el 50 %).

La HTP se presenta en la etapa posnatal como expresión de alteraciones en la vasculatura pulmonar. Sin embargo, es difícil predecir HTP prenatalmente con las herramientas disponibles en la actualidad.⁵ En la etapa posnatal, se debe realizar un ecocardiograma doppler color para estimarla.¹¹ La HTP se relaciona directamente con el grado de hipoxemia, indicador de mortalidad a corto plazo.¹²

En nuestro medio, los estudios publicados sobre HDC son escasos,¹³ lo cual hace necesario remitirse a la bibliografía internacional. Podría ser de utilidad difundir la experiencia propia al trabajar en un centro con un programa de atención de embarazos de alto riesgo y contar con una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de nivel III B, que puede reunir una casuística importante para realizar el presente estudio. El objetivo primario fue identificar factores de riesgo asociados a mortalidad dentro del período neonatal en un grupo de pacientes con diagnóstico de HDC. El objetivo secundario fue estimar la mortalidad ajustada por riesgo prenatal en el subgrupo de pacientes portadores de hernia diafragmática congénita izquierda (HDCI) aislada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio observacional y analítico sobre una cohorte retrospectiva.

Población: Se incluyeron consecutivamente todos los RN con HDC que tuvieron seguimiento prenatal y nacieron en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) entre 2011 y 2018.

Criterios de exclusión: Los RN en quienes

se adecuó el tratamiento desde su nacimiento solo fueron incluidos para el cálculo de la mortalidad global. Para mortalidad ajustada por riesgo prenatal, se excluyeron los RN con HDC derecha, malformaciones mayores asociadas y/o anomalías cromosómicas, y los pacientes sin registro del $OE-LHR$.

Recolección de datos: Se creó una base de datos que incluyó variables recabadas de una fuente secundaria de recolección prospectiva. Ante un dato faltante, se recurrió a la historia clínica electrónica (HCE). Se recabaron las siguientes variables: peso de nacimiento (PN), edad gestacional (EG), sexo, vía de nacimiento, tipo de ventilación mecánica (VM convencional y/o alta frecuencia: VAFO) al inicio (en las primeras 12 horas de vida) y en la internación, surfactante, óxido nítrico inhalado (ONi), ingreso a oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), índice de oxigenación (IO) inicial (el primero disponible dentro de las 12 horas de vida), complicaciones durante la internación (sepsis confirmada o clínica, neumotórax y quilotórax), componentes de las herramientas de predicción prenatal ($OE-LHR$ definido como porcentaje de volumen pulmonar contralateral a la lesión observado sobre el esperado para cada EG, presencia de hígado en el tórax) y posnatal. Se definió HTP grave por ecocardiograma realizado dentro de las primeras 24 h de vida, según flujos a través del ductus y el foramen oval.

Análisis estadístico: Para las variables continuas, se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión, reportadas sobre la base de su distribución. Para las variables categóricas, se calcularon las medidas de frecuencia y se reportaron como porcentaje. Se realizó un análisis univariado para establecer una asociación entre las variables estudiadas y la mortalidad. Para las variables continuas, se utilizó el *t*-test o el test no paramétrico según distribución. Para las variables categóricas, se utilizó χ^2 o test de Fisher según correspondiera.

Se realizó un análisis multivariado para establecer si los componentes de las herramientas de predicción pre- y posnatal se comportaron como variables independientes asociadas a mortalidad. Se incluyeron las variables $OE-LHR$ e HTP grave, debido a que ambas mostraron asociación significativa en el análisis univariado. Este solo se realizó en pacientes con HDCI aislada, por estar validado el $OE-LHR$ solo en esta población. Se reportó el *odds ratio* (OR) crudo y ajustado con los intervalos de confianza del 95 %

y los valores de p correspondientes.

Se realizó una curva de característica operativa del receptor (*receiver operating characteristic*; ROC, por sus siglas en inglés); se reportó el área bajo la curva (ABC) y el test de Hosmer-Lemeshow para evaluar la bondad de ajuste del modelo. Para calcular la mortalidad ajustada por riesgo prenatal, se realizó una razón entre la mortalidad observada en nuestra población y la media “esperada” según el *OE-LHR* de cada paciente. Se consideró significativo todo valor de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas: El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Protocolos de Investigación de la Institución.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, nacieron 16 285 RN, de los cuales 55 tuvieron HDC. La incidencia fue del 3,4 ‰, lo que equivalió a una media de 7 casos anuales con una mortalidad global (que incluía a los 2 pacientes que recibieron adecuación del tratamiento al nacer) del 45 %. En la *Figura 1*, se observa el flujograma de pacientes.

En la *Tabla 1*, se presentan las características basales de los pacientes incluidos. La supervivencia para los pacientes con HDCI aislada fue del 59 % y, para los malformados y/o sindrómicos, de un 36 %. En cuanto a

los pacientes que solo presentaron cardiopatía congénita (CC) como malformación asociada ($n = 6$), sobrevivieron 2.

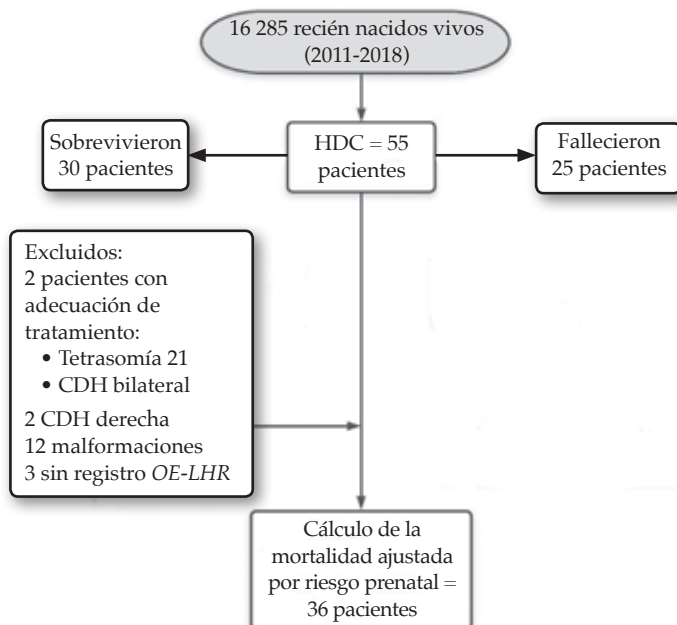
En cuanto al soporte respiratorio, 45 pacientes requirieron VAFO; 36 pacientes recibieron ONi, y 3 pacientes ingresaron en ECMO. La indicación de ECMO fue preoperatoria en 2 pacientes. El tercer paciente requirió ECMO posquirúrgica en el contexto de escape aéreo y reagudización de su HTP, y sobrevivió al egreso hospitalario. En 16 pacientes, se administró surfactante pulmonar. Alcanzaron la instancia quirúrgica 35 pacientes; 14 presentaron quilotórax como complicación posquirúrgica, y fallecieron 5 pacientes en el período posoperatorio.

TABLA 1. Características basales de la población ($n = 53$)

EG, sem.; mediana (RIC)	38 (38-39)
PN, g; media (DE)	3,054 (510)
Sexo femenino, n (%)	29 (55)
Parto vaginal, n (%)	15 (28)
Tipo de hernia diafragmática	
Izquierda aislada, n (%)	39 (73)
Malformaciones asociadas, n (%)	12 (22)

EG: edad gestacional; PN: peso de nacimiento; RIC: rango intercuartilo 25-75; DE: desvío estándar.

FIGURA 1. Flujograma de pacientes



HDC: hernia diafragmática congénita; OE-LHR: índice pulmón-cabeza observado/esperado.

En la *Tabla 2*, se presenta el análisis univariado. Comparado con el de los sobrevivientes, el grupo de pacientes fallecidos tuvo estadísticamente menor EG y PN. La administración de ONi, surfactante, el IO inicial y el requerimiento de VAFO dentro de las 12 h de vida fue mayor en los pacientes que fallecieron. En la *Tabla 3*, se observan los componentes de las herramientas de predicción pre- y posnatal comparadas según mortalidad. El grupo de pacientes fallecidos tuvo mayor frecuencia de hígado en el tórax e HTP grave. Además, tuvo tendencia a presentar menor apgar al 5° minuto y a tener una malformación

y/o síndrome genético asociado. El *OE-LHR* y el puntaje posnatal fueron estadísticamente diferentes entre ellos.

Se realizó un análisis multivariable que incluyó, en el modelo, las variables *OE-LHR* e HTP grave, es decir, tanto variables de predicción pre- como posnatal. En la *Tabla 4*, se muestra el OR crudo y ajustado, y el ABC de la curva ROC. El diagnóstico posnatal de HTP grave demostró ser un factor de riesgo independiente de mortalidad ajustado por el *OE-LHR*. El test de Hosmer-Lemeshow de este modelo fue significativo ($p = 0,53$).

TABLA 2. *Análisis univariado. Variables demográficas y de evolución posnatal según la mortalidad*

Variables	Sobrevivientes, n = 30	Fallecidos, n = 23	Valor de p
EG, sem.; mediana (RIC)	39 (38-39)	38 (38-38)	0,017***
PN, g; media (DE)	3204 ($\pm$ 382)	2848 ($\pm$ 593)	0,013**
Sexo femenino, n (%)	13 (43,3)	16 (69,5)	0,057*
Parto vaginal, n (%)	10 (33,3)	5 (21,7)	0,54†
HDCI aislada, n (%)	25 (83)	14 (60,9)	0,11†
Cardiopatía congénita, n (%)	2 (6,7)	4 (17,4)	0,38†
VAFO, n (%)	22 (73,3)	23 (100)	0,007†
Surfactante, n (%)	3 (10)	13 (56,5)	0,001†
ONi, n (%)	14 (46,6)	22 (95,6)	0,001†
ARM inicial, n (%)	19 (63,3)	2 (8,7)	0,001†
VAFO inicial, n (%)	11 (36,6)	21 (91,3)	0,001†
IO inicial; mediana (RIC)	6,7 (4-10,5)	25,2 (15,7-31)	0,001***
Sepsis, n (%)	15 (50)	8 (34,8)	0,27
Quilotórax, n (%); n = 35	10 (33,3)	4 (80)	0,13†
Neumotórax, n (%)	7 (23,3)	5 (21,7)	0,89†

EG: edad gestacional; PN: peso de nacimiento; HDCI: hernia diafragmática congénita izquierda; VAFO: ventilación de alta frecuencia; ONi: óxido nítrico inhalado; ARM: asistencia respiratoria mecánica; IO: índice de oxigenación; RIC: rango intercuartilo 25-75; DE: desvío estándar. (*) Chi². (†) Fisher. ** T-test. *** Mann-Whitney.

TABLA 3. *Análisis univariado. Componentes de herramientas de predicción pre- y posnatal*

Variables	Sobrevivientes, (n = 30)	Fallecidos, (n = 23)	Valor de p
<i>OE-LHR</i> % (mediana y RIC); n = 36	48 (35-66)	36,5 (31-41)	0,04***
Hígado en el tórax, n (%)	12 (40)	17 (73,9)	0,014*
PEG, n (%)	2 (6,7)	5 (21,7)	0,21†
Apgar al 5.º min < 7, n (%)	2 (6,9)	7 (30,4)	0,06†
HTP grave, n (%)	11 (36,6)	19 (86,3)	0,001†
Malformación asociada, n (%)	5 (16,7)	9 (39,1)	0,11†
Puntaje posnatal, mediana (RIC)	1,5 (0-2)	2 (2-3)	0,001***

OE-LHR: índice pulmón-cabeza observado/esperado; PEG: pequeño para la edad gestacional; HTP: hipertensión pulmonar; RIC: rango intercuartilo 25-75. (*) Chi². (†) Fisher. ** T-test. *** Mann-Whitney.

TABLA 4. *Análisis multivariado que evalúa factores asociados a mortalidad en pacientes con hernia diafragmática congénita izquierda aislada (n = 36)*

Variable	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR (IC 95%)	Valor de p	ORa (IC 95 %) *	Valor de p
<i>OE-LHR</i>	0,94 (0,88-0,99)	0,04	0,96 (0,89-1,02)	0,28
HTP grave	12 (2,2-70)	0,004	6,4 (1,02-40)	0,047

OE-LHR: índice pulmón-cabeza observado/esperado; HTP: hipertensión pulmonar; ORa: odds ratio ajustado; IC: intervalo de confianza. Área bajo la curva ROC: 0,81. Pseudo-R² = 0,21.

Por último, se calculó la mortalidad observada sobre la esperada de acuerdo con la herramienta de predicción prenatal ($n = 36$). La mortalidad global esperada fue del 31,5 %, mientras que la observada fue del 33,3 %, que arrojó una razón de 1,05.

DISCUSIÓN

Según los resultados en nuestra Unidad, hay un neonato portador de HDC cada 300 nacimientos. Esto refleja una incidencia mayor que la reportada por estudios epidemiológicos^{1,2,14,15} por ser un centro de derivación fetal. Existe bibliografía que demuestra que la sobrevida es mayor en los centros con alto volumen de pacientes con HDC, lo que puede explicar parcialmente la variación en la mortalidad en estos pacientes.^{16,17}

En las últimas décadas, se han incorporado diversas estrategias que mostraron un incremento en la sobrevida, como estabilización inicial, cirugía diferida, el uso de VAFO, ONi y ECMO, entre otras.²⁻¹⁸⁻²⁰ Sin embargo, es importante considerar la posibilidad de sobreestimación en las tasas de supervivencia por sesgo de selección, al ignorar la mortalidad oculta (muertes fetales y neonatales inmediatas antes del traslado).³ Por ejemplo, Javid y cols., (*Canadian Neonatal Network*) reportaron una supervivencia global del 82 % sin incluir a los pacientes más graves que fallecían antes del traslado o durante él y los que eran directamente admitidos en Terapia Pediátrica para ECMO.¹⁷ La supervivencia global de nuestra cohorte se encuentra dentro del rango de la variabilidad reportada por estudios epidemiológicos: Colvin y cols., Australia,² del 52 %; Harting y cols., CDHSG,²¹ sobrevida del 68 %. Nuestros resultados corresponden exclusivamente a pacientes nacidos en nuestro Hospital, por lo que representaría una tasa de supervivencia libre de selección de casos.

Se identificaron diversos factores de riesgo asociados a mortalidad. Los pacientes fallecidos fueron más inmaduros y de menor PN comparados con el grupo de sobrevivientes, similar a lo reportado por diferentes autores.^{2,21,22} No obstante, hay otros artículos, incluso una revisión sistemática, que no muestran tal diferencia.^{23,24} La EG de nuestra cohorte se encontró dentro del rango del término temprano. La bibliografía disponible pareciera insuficiente para establecer un momento óptimo para el nacimiento. Stevens y cols.,²⁵ concluyen que el nacimiento a las 37-38 semanas se asocia a

una mayor supervivencia comparadas con las 39-41 semanas, mientras que Hutcheon y cols., muestran lo contrario.²⁶ El consenso europeo recomienda planificarlo a una EG de 39 semanas en un centro terciario de alto volumen.²⁷

Los pacientes con HDC y malformaciones asociadas tienen peor pronóstico.^{1-2,14} El CDHSG reportó una incidencia global de defectos cardíacos en pacientes con HDC del 17,8 %.²⁸ Los más frecuentes fueron la hipoplasia de cavidades izquierdas y la coartación de aorta con sobrevida del 14 % y del 46 %, respectivamente. Esta fue mayor para aquellos con lesiones obstructivas derechas.²⁸ De manera similar a lo reportado, en nuestro estudio, los pacientes con malformaciones asociadas y/o síndromes tuvieron casi el doble de mortalidad comparada con los portadores de HDCl aislada.

En cuanto a los cuidados recibidos, los pacientes fallecidos en nuestro trabajo recibieron más frecuentemente VAFO, ONi y surfactante pulmonar. Esto podría deberse a mayor gravedad y al uso de terapias de rescate. Asimismo, el grupo de fallecidos requirió, con más frecuencia, VAFO inicial, mientras que los sobrevivientes recibieron significativamente más VM convencional. Un trabajo multicéntrico aleatorizó a 171 pacientes portadores de HDC con 34 semanas de EG o mayor a recibir VM convencional o VAFO. Si bien no encontraron diferencias en el resultado primario de muerte/dislipia broncopulmonar, el grupo que recibió VAFO tuvo más tiempo de VM y más requerimiento de drogas vasoactivas, sildenafil, ONi y ECMO.²⁹

Un estudio que realizó un análisis multivariado encontró asociación independiente entre la administración de surfactante pulmonar y mortalidad. Más allá del diseño observacional, concluyeron que no aportaba beneficio alguno.³⁰ El metaanálisis sobre utilización de ONi en RN con HTP mostró que, en el subgrupo de pacientes con HDC, el ONi no disminuyó el resultado muerte/uso de ECMO.³¹ No obstante, el Consenso del Consorcio Europeo sobre HDC, recomienda considerar su utilización si existe evidencia de cortocircuito de derecha a izquierda a través del foramen oval y/o *ductus*, IO por encima de 20 y/o diferencia de saturación pre-/posductal mayor del 10 %, con constancia ecocardiográfica de buena función del ventrículo izquierdo.²⁷

Las patologías neonatales con mayor requerimiento de ECMO incluyen el síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial (SALAM), HDC, HTP, sepsis, síndrome de

dificultad respiratoria neonatal, entre otras. Con el advenimiento de alternativas terapéuticas, como el surfactante, el uso de VAFO y ONi, la indicación de ECMO ha disminuido drásticamente en esa población.³² En los pacientes con HDC, la indicación de ECMO es una estrategia de rescate ante la falla respiratoria grave observándose una reducción en la mortalidad temprana.

Un metaanálisis de estudios retrospectivos indicó una mayor tasa de sobrevivencia a corto y largo plazo en unidades que disponían de ECMO;³³ que fue, en los registros de la *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO), hasta del 74 % al egreso hospitalario.⁽³⁴⁾ El uso de ECMO en HDC ha ido disminuyendo, reservado para la estabilización preoperatoria de pacientes con criterios seleccionados. En nuestro centro, en donde el programa de ECMO respiratorio neonatal es de reciente comienzo, los pacientes han sido estrictamente individualizados para recibir esta terapia.

En cuanto a los componentes de predicción prenatal de mortalidad, el grupo de pacientes fallecidos tuvo un significativo mayor porcentaje de herniación hepática y un índice *OE-LHR* estadísticamente más bajo comparado con el grupo sobreviviente, de forma similar a los estudios en los que fueron desarrollados.^{4,8,9} En el presente trabajo, se observó una mortalidad similar a la esperada en pacientes con HDCI aisladas, con lo cual, en esta cohorte de pacientes, el *OE-LHR* resultó, en principio, una herramienta de predicción precisa.

El puntaje posnatal y la HTP grave, además del IO, resultaron significativamente diferentes entre ambos grupos. En el análisis multivariado, el diagnóstico de HTP posnatal se asoció a mortalidad independientemente del *OE-LHR*, variable que perdió significancia estadística. Este hallazgo merece ser resaltado, ya que implica que, si bien la herramienta de diagnóstico prenatal es de gran utilidad, es prudente esperar hasta el nacimiento para poder realizar un mejor pronóstico. Dado que el comportamiento de la HTP y la disfunción ventricular son difíciles de conocer con anticipación, se debe realizar un ecocardiograma para evaluar la discordancia ventricular y los cambios estructurales en el ventrículo izquierdo que pudieran predecir el deterioro cardiopulmonar al nacer.¹¹ Se han propuesto métodos prenatales para estimar HTP, como el volumen pulmonar y la ecografía doppler color de las presiones en el circuito pulmonar, aunque aún se encuentran dentro del campo de

la investigación.²⁷

El estudio tiene ciertas limitaciones. Por un lado, debido a su diseño, no es posible establecer causalidad entre los factores de riesgo estudiados y la mortalidad. Además, por el número de pacientes, no se puede descartar la presencia de un error de tipo II. Por otro lado, es el primer trabajo en nuestro medio que evalúa los factores que podrían entorpecer la evolución.

Resulta esencial el proceso de evaluación prenatal y posnatal para identificar factores y asesorar a las familias en cuanto a la necesidad de nacimientos en centros de tercer nivel para un abordaje multidisciplinario. Se puede concluir que, si bien hay varios factores asociados a mortalidad, en esta cohorte de pacientes, la HTP grave inmediata al nacer resultó determinante. ■

REFERENCIAS

1. Tovar JA. Congenital Diaphragmatic Hernia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7(1):1.
2. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia: A Population-Based Study in Western Australia. *Pediatrics.* 2005; 116(3):e356-63.
3. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2003; 112(3 Pt 1):532-5.
4. Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaides KH, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(1):18-22.
5. Benachi A, Cordier A, Cannie M, Jani J. Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19(6):331-7.
6. Nawapun K, Eastwood M, Sandaite I, Dekoninck P, et al. Correlation of observed-to-expected total fetal lung volume with intrathoracic organ herniation on magnetic resonance imaging in fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46(2):162-7.
7. Zamora IJ, Olutoye OO, Cass DL, Fallon SC, et al. Prenatal MRI fetal lung volumes and percent liver herniation predict pulmonary morbidity in congenital diaphragmatic hernia (CDH). *J Pediatr Surg.* 2014; 49(5):688-93.
8. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30(1):67-71.
9. Deprest JA, Flemmer AW, Gratacos E, Nicolaides K. Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14(1):8-13.
10. Brindle ME, Cook EF, Tibboel D, Lally PA, et al. A clinical prediction rule for the severity of congenital diaphragmatic hernias in newborns. *Pediatrics.* 2014; 134(2):e413-9.
11. Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, Hopper RK, et al. The left ventricle in congenital diaphragmatic hernia: implications for the management of pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2018; 197:17-22.
12. Mann P, Morris F Jr, Klein J. Prediction of survival in infants with congenital diaphragmatic hernia based on stomach position, surgical timing, and oxygenation index. *Am J Perinatol.* 2012; 29(5):383-90.

13. Salas G, Reusmann A, Boglione M, Rubio M, et al. Hernia diafragmática congénita bilateral de diagnóstico tardío: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(1):e29-31.
14. Yang W, Carmichael SL, Harris JA, Shaw GM. Epidemiologic Characteristics of Congenital Diaphragmatic Hernia among 2.5 Million California Births, 1989–1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006; 76(3):170-4.
15. Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthus I, et al. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29(3):276-83.
16. Grushka JR, Laberge J-M, Puligandla P, Skarsgard ED. Effect of hospital case volume on outcome in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Pediatric Surgery Network. *J Pediatr Surg*. 2009; 44(5):873-6.
17. Javid PJ, Jaksic T, Skarsgard ED, Lee S. Survival rate in Congenital Diaphragmatic Hernia: The Experience of The Canadian Neonatal Network. *J Pediatr Surg*. 2004; 39(5):657-60.
18. Cacciari A, Ruggeri G, Mordenti M, Ceccarelli PL, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg*. 2001; 11(1):3-7.
19. Okuyama H, Kubota A, Oue T, Kuroda S, et al. Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2002; 37(8):1188-90.
20. Frenckner B, Ehrén H, Granholm T, Lindén V, et al. Improved results in patients who have congenital diaphragmatic hernia using preoperative stabilization, extracorporeal membrane oxygenation, and delayed surgery. *J Pediatr Surg*. 1997; 32(8):1185-9.
21. Harting MT, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group registry update. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014; 19(6):370-5.
22. Oh C, Youn JK, Han JW, Yang HB, et al. Predicting survival of congenital diaphragmatic hernia on the first day of life. *World J Surg*. 2018; 43(1):282-90.
23. Aihole J, Gowdra A, Javaregowda D, Jadhav V, et al. A clinical study on congenital diaphragmatic hernia in neonates: Our institutional experience. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2018; 23(3):131-9.
24. Vieira R, Pearse R, Rankin J. Mortality factors in infants with congenital diaphragmatic hernia: A systematic review. *Birth Defects Res*. 2018; 110(16):1241-9.
25. Stevens TP, Van Wijngaarden EV, Ackerman KG, Lally PA, et al. Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2009; 123(2):494-502.
26. Hutcheon J, Butler B, Lisonkova S, Marquette G, et al. Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. *BJOG*. 2010; 117(13):1658-62.
27. Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology*. 2016; 110(1):66-74.
28. Menon SC, Tani LY, Weng HY, Lally PA, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with cardiac defects and congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2013; 162(1):114-9.e2.
29. Snoek KG, Capolupo I, Van Rosmalen JV, Hout LdeJ, et al. Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: a randomized clinical trial (The VICI-trial). *Ann Surg*. 2016; 263(5):867-74.
30. Van Meurs KV, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr*. 2004; 145(3):312-6.
31. Soll RF. Inhaled nitric oxide in the neonate. *J Perinatol*. 2009; 29(Suppl 2):S63-7.
32. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J*. 2017; 63(1):60-7.
33. Morini F, Goldman A, Pierro A. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. *Eur J Pediatr Surg*. 2006; 16(6):385-91.
34. ECLS Registry Report, Extracorporeal Life Support Organization. International Summary. January, 2019. [Acceso: 4 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.elso.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>.

Risk factors associated with mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia

María F. Galletti, M.D.,^a Carolina Giudice, M.D.,^a Pablo H. Brener Dik, M.D.,^a
Silvia Fernández Jonusas, M.D.,^a Luisa Baldini, M.D.,^a and Gonzalo L. Mariani, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Morbidity and mortality are high in congenital diaphragmatic hernia. Some tools help to predict survival, both prenatally (observed/expected lung-to-head ratio [OE-LHR], presence of the liver in the chest) and postnatally (Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group [CDHSG] score). Our objective was to identify the risk factors associated with mortality and estimate the risk-adjusted mortality in the prenatal period in the subgroup of patients with isolated left-sided hernia.

Population and methods. Retrospective and analytical study of patients born at Hospital Italiano de Buenos Aires between 2011 and 2018. A multivariate analysis was done to assess mortality-associated risk factors. For risk-adjusted mortality in the prenatal period, the ratio between the observed mortality and the mean "expected" mortality based on the OE-LHR was estimated.

Results. A total of 53 patients were included. Their median gestational age was 38 weeks, and their mean birth weight was 3054 g. Isolated hernia was observed in 73 % of patients. Overall mortality was 45 %, and higher in patients with associated malformations. In the multivariate analysis, the presence of severe pulmonary hypertension estimated by postnatal echocardiogram was independently associated with mortality (adjusted odds ratio: 6.4, 95 % confidence interval: 1.02-40). The observed overall mortality in patients with isolated left-sided hernia was similar to that expected (ratio: 1.05).

Conclusion. Overall mortality was similar to that expected based on the OE-LHR. In our population, severe pulmonary hypertension after birth was a determining factor of mortality.

Key words: congenital diaphragmatic hernia, neonatal mortality, risk factors, pulmonary hypertension.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.180>

a. Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

María F. Galletti, M.D.:
maria.galletti@hospitalitaliano.org.ar

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 4-4-2019

Accepted: 12-3-2019

INTRODUCTION

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is an anomaly present in 1 out of every 2500-4000 newborn infants (NBIs).¹ Overall mortality from this condition is 40-60 %; and respiratory morbidity, 15-25 %. In 85-90 % of cases, CDH is left-sided, and 30-40 % of patients have chromosome diseases or genetic disorders and associated anomalies that lead to a higher mortality.^{2,3}

Pulmonary hypoplasia is a determining factor of morbidity and mortality. Therefore, the prediction based on prenatal risk factors has focused on ultrasound and magnetic resonance imaging of the lungs.⁴⁻⁷ The observed/expected lung-to-head ratio (OE-LHR) is the tool most commonly used to estimate prenatal risk. It has been validated exclusively in patients with isolated left-sided CDH and is a marker of pulmonary hypoplasia.⁸

The OE-LHR is combined with the presence of liver in the chest to estimate the degree of pulmonary hypoplasia and predict postnatal survival. Thus, patients with an OE-LHR < 15 % have extreme pulmonary hypoplasia with no reports of survivors; those with an OE-LHR of 15-25 % have severe pulmonary hypoplasia with a survival of 20 %; and those with an OE-LHR of 26-35 % and 36-45 % and liver in the chest have moderate pulmonary hypoplasia with a survival of 30-60 %. Finally, fetuses with an OE-LHR > 45 % and 36-45 % with the liver in the abdomen have mild pulmonary hypoplasia and a survival of more than 75 %.⁹

There is a tool available to stratify patients into categories with different risks for death in the immediate

To cite: Galletti MF, Giudice C, Brener Dik PH, Fernández Jonusas S, et al. Risk factors associated with mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):180-186.

postnatal period that has been validated by the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group (CDHSG).¹⁰ The model includes the following outcome measures: Apgar score at 5 minutes < 7, congenital heart disease and/or chromosomal abnormalities, severe pulmonary hypertension (PHT) diagnosed by echocardiogram, and small for gestational age (SGA). This way, three groups with different probabilities of death are identified: *score 0*, low risk (< 10 %); *score 1-2*, intermediate risk (25 %); and *score ≥ 3*, high risk for mortality (50 %).

PHT occurs in the postnatal period as a manifestation of pulmonary vascular alterations. However, it is difficult to predict PHT in the prenatal period with the tools currently available.⁵ A color Doppler echocardiogram is required in the postnatal period to estimate PHT.¹¹ It is directly related to the degree of hypoxemia, an indicator of mortality in the short term.¹²

In our setting, few studies on CDH have been published,¹³ so it is necessary to consult the international bibliography. It may be useful to disseminate our experience working at a facility that offers a program to care for high-risk pregnancies and a level IIIB neonatal intensive care unit, where an important number of cases may be recorded to conduct this study. Our primary objective was to identify risk factors associated with mortality in the neonatal period in a group of patients diagnosed with CDH. Our secondary objective was to estimate the risk-adjusted mortality in the prenatal period in the subgroup of patients with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia (LCDH).

MATERIAL AND METHODS

Design: Observational and analytical study conducted in a retrospective cohort.

Population: All NBIs with CDH who received antenatal care follow-up and were born at Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) were included successively between 2011 and 2018.

Exclusion criteria: NBIs with treatment adjustment from birth were included only to estimate overall mortality. For the risk-adjusted mortality in the prenatal period, NBIs with right-sided CDH, associated major malformations and/or chromosomal abnormalities, and patients without registration of OE-LHR were excluded.

Data collection: A database was created to include the outcome measures collected from a prospective, secondary source. If any piece of data was missing, it was obtained from the electronic

medical record (EMR). The following outcome measures were collected: birth weight (BW), gestational age (GA), sex, delivery mode, type of mechanical ventilation (conventional MV and/or high frequency oscillatory ventilation [HFOV]) at baseline (in the first 12 hours of life) and during hospitalization, surfactant requirement, inhaled nitric oxide (iNO), initiation of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), oxygenation index (OI) at baseline (first value available in the first 12 hours of life), complications during hospitalization (confirmed or clinical sepsis, pneumothorax, and chylothorax), components of prenatal (OE-LHR defined as the observed percentage of the lung volume contralateral to the lesion over that expected for each GA, presence of liver in the chest) and postnatal prediction tools. Severe PHT was defined by an echocardiogram performed in the first 24 hours of life based on foramen ovale and ductal flow.

Statistical analysis: Measures of central tendency and dispersion, based on sample distribution, were estimated for continuous outcome measures. Measures of frequency were estimated for categorical outcome measures; they were reported as percentages. A univariate analysis was performed to establish an association between studied outcome measures and mortality. The *t* test or a non-parametric test were done for continuous outcome measures, based on their distribution. The χ^2 test or Fisher's exact test were used for categorical outcome measures, as applicable.

A multivariate analysis was done to establish whether the components of pre- and postnatal prediction tools behaved as independent outcome measures associated with mortality. The OE-LHR and severe PHT outcome measures were included because both showed a significant association in the univariate analysis. This was only done in patients with isolated LCDH because the OE-LHR has been validated only in this population. The crude and adjusted odds ratio (OR) with the corresponding 95 % confidence interval (CI) and the *p* value were reported.

A receiver operating characteristic (ROC) curve was done; the area under the curve (AUC) was reported, and the Hosmer-Lemeshow test was done to assess the model's goodness of fit. To estimate the risk-adjusted mortality in the prenatal period, the ratio between the mortality observed in our population and the mean "expected" mortality based on each patient's OE-LHR was obtained. A value of *p* < 0.05 was considered significant.

Ethical considerations: The study was approved by the Ethics Committee for Research Protocols of our hospital.

RESULTS

During the study period, 16 285 NBIs were born; of them, 55 had CDH. The incidence was 3.4 ‰, which was equivalent to a mean of 7 cases per year, and overall mortality (including the 2 patients whose treatment was adjusted at birth) was 45 %. *Figure 1* shows the flow chart of patients.

The baseline characteristics of included patients are described in *Table 1*. Among patients with isolated LCDH, survival was 59 %, whereas among those with malformations and/or genetic disorders, 36 %. Among the patients who only had congenital heart disease as an associated malformation (n = 6), 2 survived.

In relation to respiratory support, 45 patients required HFOV, 36 received iNO and 3 required ECMO. The indication for ECMO was done before surgery in 2 of these patients. The third patient required ECMO after a surgery in the setting of air leak and PHT exacerbation and survived after hospital discharge. Pulmonary surfactant was administered to 16 patients. Surgery was performed in 35 patients; 14 developed chylothorax as a postoperative complication, and

5 patients died in the postoperative period.

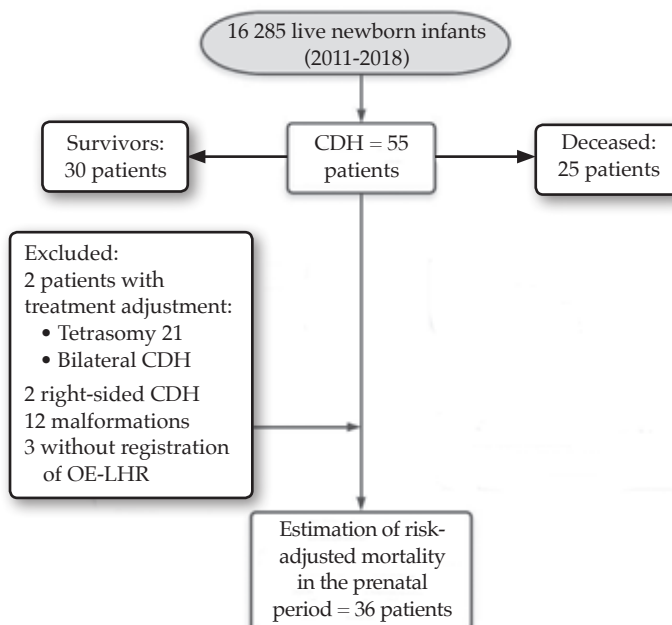
Table 2 shows the univariate analysis. Compared to the group of survivors, that of dead patients had a younger GA and a lower BW, both statistically significant. The administration of iNO, surfactant, baseline OI, and HFOV requirement in the first 12 hours of life were higher among dead patients. *Table 3* shows the components of pre- and postnatal prediction tools compared by mortality. In the group of dead patients, the frequency of presence of liver in the chest and severe PHT was higher. In addition, these patients tended to have a lower Apgar score at 5 minutes, together with an associated malformation and/or genetic disorder. The OE-LHR and the postnatal score were statistically

TABLE 1. Baseline characteristics of the population (n = 53)

GA in weeks; median (IQR)	38 (38-39)
BW in grams; mean (SD)	3054 (510)
Female sex, n (%)	29 (55)
Vaginal delivery, n (%)	15 (28)
Type of diaphragmatic hernia	
Isolated left-sided, n (%)	39 (73)
Associated malformations, n (%)	12 (22)

GA: gestational age; BW: birth weight; IQR: 25-75 interquartile range; SD: standard deviation.

FIGURE 1. Flow chart of patients



CDH: congenital diaphragmatic hernia; OE-LHR: observed/expected lung-to-head ratio.

different between them.

The multivariate analysis model included the OE-LHR and severe PHT, as pre- and postnatal predictive outcome measures. Table 4 shows the crude and adjusted OR and the area under the ROC curve. Postnatal diagnosis of severe PHT demonstrated to be an independent risk factor for mortality adjusted by the OE-LHR. The Hosmer-Lemeshow test of this model was significant ($p = 0.53$).

Lastly, the observed mortality over expected mortality based on the prenatal prediction tool ($n = 36$) was estimated. The expected overall

mortality was 31.5 %, whereas the observed overall mortality was 33.3 %, with a ratio of 1.05.

DISCUSSION

Based on the results observed at our unit, 1 in every 300 newborn infants has CDH. This reflects a higher incidence than that reported in epidemiological studies^{1,2,14,15} because this is a fetal referral center. According to the bibliography, it has been demonstrated that survival is higher at facilities with a high volume of patients with CDH, which may partially explain the variation in mortality in these patients.^{16,17}

Table 2. *Univariate analysis. Demographic and postnatal course outcome measures based on mortality*

Outcome measures	Survivors, n = 30	Non-survivors, n = 23	p value
GA in weeks; median (IQR)	39 (38-39)	38 (38-38)	0.017***
BW in grams; mean (SD)	3204 ($\pm$ 382)	2848 ($\pm$ 593)	0.013**
Female sex, n (%)	13 (43.3)	16 (69.5)	0.057*
Vaginal delivery, n (%)	10 (33.3)	5 (21.7)	0.54†
Isolated LCDH, n (%)	25 (83)	14 (60.9)	0.11†
Congenital heart disease, n (%)	2 (6.7)	4 (17.4)	0.38†
HFOV, n (%)	22 (73.3)	23 (100)	0.007†
Surfactant, n (%)	3 (10)	13 (56.5)	0.001†
iNO, n (%)	14 (46.6)	22 (95.6)	0.001†
Baseline AMV, n (%)	19 (63.3)	2 (8.7)	0.001†
Baseline HFOV, n (%)	11 (36.6)	21 (91.3)	0.001†
Baseline OI; median (IQR)	6.7 (4-10.5)	25.2 (15.7-31)	0.001***
Sepsis, n (%)	15 (50)	8 (34.8)	0.27
Chylothorax, n (%); n = 35	10 (33.3)	4 (80)	0.13†
Pneumothorax, n (%)	7 (23.3)	5 (21.7)	0.89†

GA: gestational age; BW: birth weight; LCDH: left-sided congenital diaphragmatic hernia;

HFOV: high frequency oscillatory ventilation; iNO: inhaled nitric oxide; AMV: assisted mechanical ventilation;

OI: oxygenation index; IQR: 25-75 interquartile range; SD: standard deviation. (*) χ^2 . (†) Fisher. (**) T test. (***) Mann-Whitney.

TABLE 3. *Univariate analysis. Components of prenatal and postnatal prediction tools*

Outcome measures	Survivors, (n = 30)	Non-survivors, (n = 23)	p value
OE-LHR % (median and IQR); n = 36	48 (35-66)	36.5 (31-41)	0.04***
Liver in the chest, n (%)	12 (40)	17 (73.9)	0.014*
SGA, n (%)	2 (6.7)	5 (21.7)	0.21†
Apgar at 5 minutes < 7, n (%)	2 (6.9)	7 (30.4)	0.06†
Severe PHT, n (%)	11 (36.6)	19 (86.3)	0.001†
Associated malformation, n (%)	5 (16.7)	9 (39.1)	0.11†
Postnatal score, median (IQR)	1.5 (0-2)	2 (2-3)	0.001***

OE-LHR: observed / expected lung-to-head ratio; SGA: small for gestational age; PHT: pulmonary hypertension;

IQR: 25-75 interquartile range. (*) χ^2 . (†) Fisher. (**) T test. (***) Mann-Whitney.

TABLE 4. *Multivariate analysis assessing mortality-associated factors in patients with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia (n = 36)*

Outcome measure	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95 % CI)	p value	aOR (95 % CI)*	p value
OE-LHR	0.94 (0.88-0.99)	0.04	0.96 (0.89-1.02)	0.28
Severe PHT	12 (2.2-70)	0.004	6.4 (1.02-40)	0.047

OE-LHR: observed / expected lung-to-head ratio; PHT: pulmonary hypertension; aOR: adjusted odds ratio; CI: confidence interval. Area under the ROC curve: 0.81. Pseudo-R² = 0.21.

In recent decades, different strategies have been implemented and demonstrated an increased survival, such as initial stabilization, delayed surgery, and HFOV, iNO, and ECMO use, among others.²⁻¹⁸⁻²⁰ However, it is worth noting that survival rates may have been overestimated due to a selection bias by ignoring hidden mortality (fetal and immediate neonatal deaths before transfer).³ For example, Javid et al. (Canadian Neonatal Network) reported an overall survival of 82 %, leaving out more severe patients who died before or during transfer and those who were directly admitted to the pediatric intensive care unit for ECMO.¹⁷ In our cohort, the overall survival was in the range of variability reported by epidemiological studies: Colvin et al. (Australia),² 52 %; Harting et al. (CDHSG),²¹ 68 %. Our results correspond exclusively to patients born at our hospital, so they would account for a survival rate free of case selection.

Different mortality-associated risk factors were identified. Dead patients had a younger GA and a lower BW compared to survivors, which is similar to what has been reported by different authors.^{2,21,22} However, other studies, including a systematic review, did not find such difference.^{23,24} In our cohort, GA was in the range of early term. The available bibliography appears to be insufficient to establish an optimal time for birth. Stevens et al.²⁵ have concluded that birth at 37-38 weeks is associated with a higher survival compared to 39-41 weeks, whereas Hutcheon et al. have demonstrated the opposite.²⁶ The European consensus recommends planning a delivery after a GA of 39 weeks in a high-volume tertiary center.²⁷

Patients with CDH and associated malformations have a worse prognosis.^{1-2,14} The CDHSG reported an overall incidence of heart defects in patients with CDH of 17.8 %.²⁸ The most frequent heart defects included hypoplastic left heart syndrome and coarctation of the aorta, with a survival of 14 % and 46 %, respectively. The incidence was higher among patients with right obstructive lesions.²⁸ Similarly to what has been reported, in our study, mortality in patients with associated malformations and/or disorders was almost twice as high compared to those with isolated LCDH.

In relation to health care services, in our study, dead patients more frequently received HFOV, iNO, and pulmonary surfactant. This may be due to the increased severity and the use of rescue therapies. Likewise, the group of

dead patients more commonly required baseline HFOV, whereas survivors received significantly more conventional MV. A multicenter study randomized 171 patients with CDH born at 34 weeks of gestation or more to receive either conventional MV or HFOV. Although that study did not establish differences in the primary outcome measure of death/bronchopulmonary dysplasia, the group randomized to HFOV needed MV for a longer time and required more vasoactive drugs, sildenafil, iNO, and ECMO.²⁹

A study that included a multivariate analysis found an independent association between the administration of pulmonary surfactant and mortality. Beyond the observational design, that study concluded that surfactants did not provide any benefit.³⁰ A meta-analysis on the use of iNO in NBIs with PHT showed that, in the subgroup of patients with CDH, iNO did not reduce the death/ECMO use outcome.³¹ However, the CDH EURO Consortium Consensus recommends considering its use if there is evidence of a right-to-left shunt through the foramen ovale and/or ductus, OI above 20 and/or a difference in pre-/post-ductal saturation above 10 %, with echocardiographic evidence of an adequate left ventricular function.²⁷

Neonatal diseases with a higher ECMO requirement include meconium aspiration syndrome (MAS), CDH, PHT, sepsis, neonatal respiratory distress syndrome, among others. With the advent of therapeutic alternatives, such as surfactant, HFOV, and iNO use, the indication for ECMO has decreased drastically in this population.³² Among patients with CDH, ECMO indication has become a rescue strategy in the case of severe respiratory failure, with a reduction of early mortality.

A meta-analysis of retrospective studies showed a higher rate of short- and long-term survival in units where ECMO was available;³³ according to the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) reports, survival was up to 74 % at the time of hospital discharge.³⁴ ECMO use in CDH has progressively decreased and been reserved for pre-operative stabilization of patients who meet specific criteria. At our site, where the neonatal respiratory ECMO program has been recently implemented, patients have been strictly individualized to receive this therapy.

In relation to the components of prenatal mortality prediction, the group of dead patients had a significantly higher percentage of liver herniation and a statistically lower OE-LHR score

compared to the group of survivors, which is similar to what has been observed in the studies where they were developed.^{4,8,9} In this study, mortality was similar to that expected in patients with isolated LCDH; therefore, in this cohort of patients, the OE-LHR was, in theory, an accurate prediction tool.

The postnatal score and severe PHT, in addition to the OI, were significantly different between both groups. In the multivariate analysis, postnatal PHT diagnosis was associated with mortality, regardless of the OE-LHR, an outcome measure that lost statistical significance. It is worth noting such finding because it implies that, although this prenatal diagnostic tool is very useful, it would be wise to wait until birth to make a better prognosis. Since it is difficult to know PHT and ventricular dysfunction behavior in advance, it is necessary to perform an echocardiogram to assess ventricular discordance and structural changes in the left ventricle that may predict cardiopulmonary deterioration at birth.¹¹ Prenatal methods have been proposed to estimate PHT, including lung volume and color Doppler ultrasound to observe the different pressures in the lung circuit, although they are still being studied.²⁷

This study has certain limitations. On the one side, given its design, it is not possible to establish the causality between studied risk factors and mortality. In addition, due to the number of patients, we cannot rule out the presence of a type II error. On the other side, this is the first study in our setting to assess the factors that may hinder patients' course.

It is critical to perform both prenatal and postnatal assessments in order to identify factors and provide guidance to the families on the need to have the baby born at a tertiary care facility for a multidisciplinary approach. It may be concluded that, although there are several factors associated with mortality, in this cohort of patients, severe PHT immediately after birth was a determining factor. ■

REFERENCES

1. Tovar JA. Congenital Diaphragmatic Hernia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7(1):1.
2. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia: A Population-Based Study in Western Australia. *Pediatrics*. 2005; 116(3):e356-63.
3. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2003; 112(3 Pt 1):532-5.
4. Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaides KH, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27(1):18-22.
5. Benachi A, Cordier A, Cannie M, Jani J. Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014; 19(6):331-7.
6. Nawapun K, Eastwood M, Sandaite I, Dekoninck P, et al. Correlation of observed-to-expected total fetal lung volume with intrathoracic organ herniation on magnetic resonance imaging in fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46(2):162-7.
7. Zamora IJ, Olutoye OO, Cass DL, Fallon SC, et al. Prenatal MRI fetal lung volumes and percent liver herniation predict pulmonary morbidity in congenital diaphragmatic hernia (CDH). *J Pediatr Surg*. 2014; 49(5):688-93.
8. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 30(1):67-71.
9. Deprest JA, Flemmer AW, Gratacos E, Nicolaides K. Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009; 14(1):8-13.
10. Brindle ME, Cook EF, Tibboel D, Lally PA, et al. A clinical prediction rule for the severity of congenital diaphragmatic hernias in newborns. *Pediatrics*. 2014; 134(2):e413-9.
11. Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, Hopper RK, et al. The left ventricle in congenital diaphragmatic hernia: implications for the management of pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2018; 197:17-22.
12. Mann P, Morriss F Jr, Klein J. Prediction of survival in infants with congenital diaphragmatic hernia based on stomach position, surgical timing, and oxygenation index. *Am J Perinatol*. 2012; 29(5):383-90.
13. Salas G, Reusmann A, Boglione M, Rubio M, et al. Hernia diafragmática congénita bilateral de diagnóstico tardío: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(1):e29-31.
14. Yang W, Carmichael SL, Harris JA, Shaw GM. Epidemiologic Characteristics of Congenital Diaphragmatic Hernia among 2.5 Million California Births, 1989–1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006; 76(3):170-4.
15. Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthuis I, et al. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29(3):276-83.
16. Grushka JR, Laberge J-M, Puligandla P, Skarsgard ED. Effect of hospital case volume on outcome in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Pediatric Surgery Network. *J Pediatr Surg*. 2009; 44(5):873-6.
17. Javid PJ, Jaksic T, Skarsgard ED, Lee S. Survival rate in Congenital Diaphragmatic Hernia: The Experience of The Canadian Neonatal Network. *J Pediatr Surg*. 2004; 39(5):657-60.
18. Cacciari A, Ruggeri G, Mordenti M, Ceccarelli PL, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg*. 2001; 11(1):3-7.
19. Okuyama H, Kubota A, Oue T, Kuroda S, et al. Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2002; 37(8):1188-90.
20. Frenckner B, Ehrén H, Granholm T, Lindén V, et al. Improved results in patients who have congenital diaphragmatic hernia using preoperative stabilization, extracorporeal membrane oxygenation, and delayed surgery. *J Pediatr Surg*. 1997; 32(8):1185-9.
21. Harting MT, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group registry update. *Semin Fetal Neonatal*

- Med. 2014; 19(6):370-5.
22. Oh C, Youn JK, Han JW, Yang HB, et al. Predicting survival of congenital diaphragmatic hernia on the first day of life. *World J Surg.* 2018; 43(1):282-90.
23. Aihole J, Gowdra A, Javaregowda D, Jadhav V, et al. A clinical study on congenital diaphragmatic hernia in neonates: Our institutional experience. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2018; 23(3):131-9.
24. Vieira R, Pearse R, Rankin J. Mortality factors in infants with congenital diaphragmatic hernia: A systematic review. *Birth Defects Res.* 2018; 110(16):1241-9.
25. Stevens TP, Van Wijngaarden EV, Ackerman KG, Lally PA, et al. Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2009; 123(2):494-502.
26. Hutcheon J, Butler B, Lisonkova S, Marquette G, et al. Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. *BJOG.* 2010; 117(13):1658-62.
27. Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology.* 2016; 110(1):66-74.
28. Menon SC, Tani LY, Weng HY, Lally PA, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with cardiac defects and congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 2013; 162(1):114-9.e2.
29. Snoek KG, Capolupo I, Van Rosmalen JV, Hout Lde J, et al. Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: a randomized clinical trial (The VICI-trial). *Ann Surg.* 2016; 263(5):867-74.
30. Van Meurs KV, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr.* 2004; 145(3):312-6.
31. Soll RF. Inhaled nitric oxide in the neonate. *J Perinatol.* 2009; 29(Suppl 2):S63-7.
32. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J.* 2017; 63(1):60-7.
33. Morini F, Goldman A, Pierro A. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. *Eur J Pediatr Surg.* 2006; 16(6):385-91.
34. ECLS Registry Report, Extracorporeal Life Support Organization. International Summary. January, 2019. [Accessed on: April 4th, 2019]. Available at: <https://www.elso.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>.

Anemia y déficit de hierro en lactantes de 6 a 12 meses de la ciudad de Necochea: prevalencia y determinantes

Anemia and iron deficiency in infants aged 6-12 months in the city of Necochea: Prevalence and determinants

Dr. Nicolás Molina Favero^a y Lic. Bioq. Vilma Rens^b

RESUMEN

Introducción. La anemia en los primeros años de vida produce graves consecuencias psicomotoras, sociales y económicas. El objetivo fue determinar su prevalencia, causas y factores de riesgo y preventivos en lactantes de la ciudad de Necochea.

Población y métodos. Estudio observacional, descriptivo y transversal. Se evaluaron lactantes sanos de 6 a 12 meses, que concurren espontáneamente por control de salud al sistema público y/o privado del distrito de Necochea durante el año 2017. Se solicitó consentimiento informado; se realizó una encuesta social y nutricional, evaluación del aporte de hierro de la dieta y medicamentoso, examen físico y pruebas de laboratorio.

Resultados. Se incluyeron 239 participantes; el 50,6 % presentaban anemia y el 47,3 %, ferropenia. La media y mediana de hemoglobina coincidieron en 10,9 g/dl, (media de referencia 12,5 mg/dl). De los anémicos, el 54,4 % presentaba ferropenia; el 61,7 % no recibía aporte adecuado de hierro; el 44,3 % no había recibido hierro suplementario el día previo. De este porcentaje, el 24,5 % no había recibido indicación médica y, en el 9,1 %, no había suplemento en el centro de atención primaria de salud u hospital. El aporte adecuado de hierro resultó un factor protector para ferropenia (riesgo relativo –RR– 0,78 [intervalo de confianza –IC– del 95 %: 0,6-0,9]), y no fue así para la aparición de anemia (RR 1,08; [IC95%: 0,8-1,3]).

Conclusiones. En la ciudad de Necochea, anemia y ferropenia son entidades con elevada prevalencia; el aporte de hierro dietario es pobre y el suplemento está subindicado.

Palabras clave: anemia, anemia ferropénica.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.187>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.187>

a. Servicio de
Pediatria.
b. Servicio de
Hematología.
Hospital
Dr. E. Ferreyra,
Ciudad de Necochea,
Pcia. de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Nicolás Molina
Favero:
nmolinafavero@gmail.
com

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 15-2-2019
Aceptado: 23-12-2019

INTRODUCCIÓN

Se define *anemia* como la disminución de la concentración de hemoglobina (Hb) por debajo de 2 desvíos estándar (DE) para sexo y edad, y el déficit de hierro (DH) es su causa más frecuente.¹⁻³ Constituye un marcador de desigualdad social y un grave problema de salud pública. De no ser detectada tempranamente, acarrea graves consecuencias neurológicas, como menor coeficiente intelectual y rendimiento en lectoescritura y matemáticas, mayor índice de repetencia y pobre desarrollo socioafectivo,^{2,5-9} y deteriora el crecimiento, la respuesta inmune y el rendimiento físico y laboral, entre otras secuelas.¹⁻³

El DH se debe a un balance persistentemente negativo,^{3,5} el cual depende, en un principio, de los depósitos adquiridos al final de la gestación y la biodisponibilidad del hierro en el tipo de leche ingerida. Luego dependerá de la absorción intestinal influida por la dieta, el estado nutricional, factores reguladores, aún inmaduros, y su interrelación con facilitadores de la absorción, como la vitamina C, fructosa, ácido cítrico y ácido láctico, o inhibidores, como fosfatos, fitatos (pan), calcio (lácteos), fibras, polifenoles y tanatos (café, té, chocolate).^{1-3,6,10,11} Las carnes proveen la mayor biodisponibilidad.

Existen factores de riesgo para el desarrollo de DH y anemia: clampeo precoz del cordón umbilical, gemelares, pretérminos, madres

Cómo citar: Molina Favero N, Rens V. Anemia y déficit de hierro en lactantes de 6 a 12 meses de la ciudad de Necochea: prevalencia y determinantes. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):187-192.

anémicas, alimentación complementaria inoportuna o inadecuada, ingesta de leches no fortificadas, parasitosis e irritación de la mucosa intestinal; y condiciones sociales, como ingresos económicos escasos, bajo clima educativo, malnutrición, desnutrición y necesidades básicas insatisfechas (NBI).^{1,12-15} La Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS)¹²⁻¹⁴ mostró una prevalencia de anemia, con gran variación interregional, del 16,5 % en niños menores de 5 años, del 34,1 % de 6 a 24 meses y del 47,6 % de 6 a 12 meses. De estos niños con anemia, el 54 % presentaba DH.

Al año de vida, en la Argentina, el 72 % de los niños todavía recibe lactancia materna (LM)¹⁶ y tres de cada cuatro de los no amamantados consume, exclusivamente, leche no fortificada; de estos, el 50 % no logra cubrir los requerimientos mínimos de hierro. A partir de los 6 meses de vida, muchos niños reciben alimentos pobres en hierro y calorías;¹⁷ solo el 40 % refieren el consumo de carne el día previo, y más de la mitad lo hace con carnes de baja calidad.

La Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomiendan administrar hierro desde el 4° mes a niños con lactancia materna exclusiva (LME) y parcial hasta que se introduzcan fuentes de hierro de alta biodisponibilidad.^{1-3,6,18} El Programa REMEDIAR + REDES provee hierro medicamentoso como sulfato ferroso en forma gratuita en todo el país.²⁰ Sin embargo, solo el 33 % de los niños de 6 a 11 meses y el 9 % de 12 a 23 lo reciben, y es mayor su uso en los hogares sin NBI.¹⁰

Tanto la SAP como la AAP recomiendan el cribado universal a los nueve meses con determinación de Hb,^{1,3,18} situación que no se cumple masivamente.^{19,22} Existen normativas y consensos respecto a la detección, tamizaje, profilaxis y tratamiento de la anemia, así como programas de asistencia social y un marco legal para la fortificación con hierro de leches y harinas;²⁴ sin embargo, su prevalencia continúa siendo elevada.

En el año 2000, se realizó, en Necochea, un estudio sobre el clampeo oportuno del cordón umbilical que mostró beneficios en la prevención de anemia ferropénica (AF), pero no se cumplió el seguimiento a largo plazo.²⁵ No hay, a nivel local, estudios de prevalencia de AF, DH y factores de riesgo ni de la visión de esta enfermedad por personal de salud y familiares.

El presente estudio buscó aclarar la situación a nivel local de la población de 6 a 12 meses. El objetivo fue determinar la prevalencia de anemia y DH, y su relación con el aporte de hierro de la dieta y medicamentoso, y los motivos por los que, en ciertos casos, no se suministraba el suplemento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y de corte transversal. Se incluyó a todos los lactantes de 6 a 12 meses sanos que concurrieron espontáneamente por control de salud al sistema público y/o privado de la ciudad de Necochea durante los meses de febrero a diciembre de 2017. Se buscó, de esta forma, evitar el sesgo de selección. Se excluyó a aquellos niños con patología infecciosa aguda. El tamaño muestral fue obtenido con el calculador de openEpi, com versión 3.03, considerando que el 50 % del promedio de nacimientos anuales (1496 niños)²⁹ tendría entre 6 y 11 meses cumplidos para una afección con una frecuencia hipotética del $45 \% \pm 5^{13}$ y un intervalo de confianza (IC) deseado no menor del 95 %.

El pediatra que evaluó a cada niño solicitó el consentimiento informado al padre/madre o tutor y le realizó una encuesta (*Anexo*, véase en formato electrónico), examen físico y requirió análisis de laboratorio. Para el diagnóstico de anemia, se evaluó la concentración de Hb considerando como tal situación valores por debajo de 11 g/dl (-2 DE) y ferritina sérica (FS) por debajo de 10 ng/ml para definir DH, y se utilizaron de referencia los valores publicados por las guías de la SAP 2017. Se descartó el uso de la ferremia y la saturación de transferrina dada su alta variabilidad preanalítica. Todos los análisis se hicieron en el Servicio de Hematología del Hospital Dr. E. Ferreyra de Necochea empleando el Contador Mindray 2300® para Hb y ELISA Metrolab 950 para FS.

Las variables se dividieron en cinco módulos (*Tabla 1*). Los dos primeros, compuestos por variables demográficas (edad y sexo) y perinatólogicas (peso de nacimiento, edad gestacional y parto), caracterizaban a la población estudiada. Del tercero, cuarto y quinto se obtuvieron índices que permitían una mejor lectura de los resultados.

El tercer módulo describía la situación socioeconómica y generaba el índice clima educativo y el índice Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI). Se obtuvo del promedio

de años de estudio cursados por los padres o del total del adulto responsable en los hogares monoparentales y se clasificó en alto (más de 13 años), medio (de 10 a 12 años), bajo (de 6 a 9 años) y muy bajo (menos de 6 años).¹³ El índice NBI se consideró cuando, al menos, una de las variables que hacían a una vivienda adecuada no estuviera cubierta.

De las variables del cuarto módulo, se obtuvo el índice aporte de hierro. Estas incluían el tipo de leche ingerida y la dividían de acuerdo con la biodisponibilidad de hierro en adecuada (LM o fortificada) y escasa (leche no fortificada); consumo de carne el día previo y su asociación con facilitadores o inhibidores de la absorción y, por último, el aporte de hierro medicamentoso y, en caso de su negativa, los motivos. Se consideró aporte adecuado con la incorporación de LM o leche fortificada, ingesta de alimentos de origen animal y toma de hierro medicamentoso. La ausencia de cualquiera de estos tres requisitos se consideró como aporte no adecuado.

En el quinto módulo, se detallan las pruebas de laboratorio que evalúan el metabolismo del hierro (Hb y FS) y reflejan la presencia o no de anemia y DH. Para el análisis estadístico, se utilizó el programa EpiInfo (TM) 7.2. Se obtuvieron medidas de frecuencia y de asociación como riesgo relativo (RR) con un IC del 95 % y prueba de χ^2 para observar la asociación en aquellas variables politómicas. El protocolo fue aprobado por la Dirección y el Comité de Ética del mismo Hospital.

RESULTADOS

Se incluyeron 245 lactantes de 6 a 12 meses de vida y se excluyeron 6 pacientes por presentar cuadros infecciosos en el momento de realizar la extracción de sangre. Las características de la población estudiada se muestran en la *Tabla 2*.

TABLA 2. Caracterización de la población estudiada (N: 239)

		Total	Porcentaje
Clima educativo	Alto	94	39,3
	Medio	79	33,0
	Bajo	44	18,4
	Muy Bajo	3	1,2
	s/d	19	7,9
NBI	Sí	47	19,6
	No	174	72,8
	s/d	18	7,5
Nacimiento	Pretérmino	10	4,2
	Término	211	88,3
	s/d	18	7,5
Sexo	Femenino	133	55,6
	Masculino	109	44,4
Edad	6 meses	12	5,0
	7 meses	82	34,3
	8 meses	52	21,7
	9 meses	32	13,4
	10 meses	29	12,1
	11 meses	32	13,4
Parto	Normal	103	43,0
	Cesárea	116	48,5
	s/d	20	8,7

NBI: necesidades básicas insatisfechas. s/d: Sin dato.

TABLA 1. Módulos de las variables e índices obtenidos

Demográficos	Perinatológicos	Socioeconómicos	Alimentación	Perfil hematológico
☐ Edad	☐ Tipo de parto	☐ Instrucción: materna	☐ Tipo de leche el día anterior	☐ HB
☐ Sexo	☐ Peso de nacimiento	☐ Instrucción: paterna	☐ Consumo de carne día anterior	☐ Ferritina
	☐ Edad gestacional	☐ Índice: Clima educativo	☐ Facilitadores	☐ Índice: Anemia
		☐ Hacinamiento	☐ Inhibidores	☐ Índice: Ferropenia
		☐ Asistencia escolar	☐ Hierro medicamentoso	
		☐ Ocasos	☐ No toma hierro	
		☐ Casa de material	☐ Índice: Aporte de hierro	
		☐ Agua corriente		
		☐ Índice: NBI		

HB: hemoglobina; NBI: necesidades básicas insatisfechas.

Se observó anemia en el 50,6 %. La media de Hb fue de 10,9 g/dl (DE $\pm$ 0,94), rango total de 7,1-14 g/dl (rango de la población anémica de 7,1-10,9 g/dl). El 47,3 % del total de los niños presentaba DH, rango total de ferritina de 0,6-247 ng/dl (rango de la población ferropénica de 0,6-9,7 ng/dl), media de 12,7 ng/dl (DE $\pm$ 29,9).

Del total de los niños anémicos, el 54,4 % padecían DH. Asimismo, entre los no anémicos, el 43,3 % presentaban DH. En la *Tabla 3*, se muestran los resultados comparativos de los distintos índices, en cuanto a su relación con anemia, DH y RR respectivos.

En cuanto a las características de la población estudiada, la edad mostró una escasa asociación con el desarrollo de anemia (χ^2 3,2 [p: 0,6]), pero más clara con el DH (χ^2 9,7 [p: 0,08]). Se observó que, a mayor edad, más probabilidad de DH. También se observó que, a mayor edad, menor era el aporte de hierro (χ^2 12,2 [p: 0,03]). La variable sexo no mostró diferencias en la prevalencia

de anemia ni DH (RR: 1,17 [IC 95 %: 0,9-1,5]). El 4,5 % de los niños evaluados había nacido pretérmino y todos ellos presentaban anemia y DH. El peso adecuado al nacer se comportó como factor protector para DH (RR: 0,16 [IC 95 %: 0,02-0,9]), pero no para anemia (RR: 0,4 [IC 95 %: 0,1-1,3]). Finalmente, el tipo de parto tampoco fue determinante para anemia (RR: 1,2 [IC 95 %: 0,9-1,6]) ni para DH (RR: 1 [IC 95 %: 0,8-1,3]).

Entre las variables sociodemográficas, la presencia de NBI no influyó en el desarrollo de anemia (RR: 1,2 [IC 95 %: 0,8-1,8]) ni de DH (RR: 1 [IC 95 %: 0,7-1,3]). El clima educativo del hogar mostró una fuerte asociación con la presencia de anemia (χ^2 7,9 [p: 0,04]), aunque no tan clara con el DH (χ^2 3 [p: 0,4]), y mostró que, a mayor clima educativo, menor probabilidad de anemia.

El aporte adecuado de hierro no influyó en la aparición de anemia (RR: 0,8 [IC 95 %: 0,8-1,4]), pero sí se comportó como un factor protector para el DH (RR: 0,7 [IC 95 %: 0,5-0,9]). Dicho aporte fue

TABLA 3. Resultados comparativos de anemia y ferropenia

		Anemia				Ferropenia		
		n	Sí %n	No %n	RR (IC 95 %)	Sí %n	No %n	RR (IC95 %)
Total		239	50,6			47,3		
Sexo	Femenino	130	46,1 (60)	53,9 (70)	1,17 (0,9-1,5)	45,5 (59)	54,5 (71)	1,08 (0,8-1,3)
	Masculino	109	45 (49)	55 (60)		49,5 (54)	50,5 (55)	
Parto	Cesárea	116	55,6 (65)	44,4 (51)	1,29 (0,9-1,7)	44 (51)	56 (65)	1,06 (0,8-1,4)
	PN	103	43,3 (44)	56,9 (59)		47,5 (49)	52,5 (54)	
	s/d	20						
Edad	6 m	12	50 (6)	50 (6)	1,23 (0,8-1,7)	50 (6)	50 (6)	1,02 (0,7-1,4)
	7 m	82	58,8 (48)	41,2 (34)		36,2 (30)	63,8 (52)	
	8 m	52	48 (25)	52 (27)		44,2 (23)	55,8 (29)	
	9 m	32	56,2 (18)	43,8 (14)		47 (15)	53 (17)	
	10 m	29	51,7 (15)	48,3 (14)		62 (18)	38 (11)	
	11 m	32	56,2 (18)	43,8 (14)		62,5 (20)	37,5 (12)	
NBI	Sí	47	58,7 (27)	41,3 (20)	1,23 (0,8-1,7)	46,6 (22)	53,3 (25)	1,02 (0,7-1,4)
	No	174	49,1 (86)	50,9 (88)		54,6 (95)	45,4 (79)	
	s/d	18						
Clima educativo	Alto	94	43 (40)	57 (54)	1,1 (0,8-1,4)	40,2 (38)	59,8 (56)	0,75 (0,6-0,9)
	Medio	79	59,5 (47)	40,5 (32)		51,9 (41)	48,1 (38)	
	Bajo	44	50 (22)	50 (22)		45,5 (20)	54,5 (24)	
	Muy bajo	3	100 (3)	0 (0)		67 (2)	33 (1)	
	s/d	19						
Edad gestacional	Pretérmino	10	100 (10)	0 (0)	1,1 (0,8-1,4)	100 (10)	0 (0)	0,75 (0,6-0,9)
	Término	211	48,3 (102)	51,7 (109)		43,3 (91)	56,7 (120)	
	s/d	18						
Aporte adecuado	Sí	85	54,1 (46)	45,9 (39)	1,1 (0,8-1,4)	35,2 (30)	64,8 (55)	0,75 (0,6-0,9)
	No	137	48,2 (66)	51,8 (71)		51,8 (71)	48,2 (66)	
	s/d	17						

PN: parto normal; DH: déficit de hierro; NBI: necesidades básicas insatisfechas; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

inadecuado en el 61,7 % de los niños. De estos, el 70 % presentaba DH, y el 48,3 %, anemia. Al desgranar este índice, se observó que el 44,4 % de los encuestados referían no recibir hierro medicamentoso. Los motivos fueron el olvido (n: 33), la falta de indicación (n: 24), que le caía mal (n: 19), que no había en el sitio de atención (n: 9), no considerarlo necesario (n: 9) y otros (n: 4). El 81 % recibía LM y solo el 4,5 % de los niños recibían leche no fortificada. Por último, el 42 % no había recibido ningún tipo de alimentos con alta biodisponibilidad de hierro (carnes) el día anterior. El 50,3 % refería aportar alimentos facilitadores, como los cítricos, pero solo el 15 % lo hacía asociado a las carnes.

DISCUSIÓN

Tener conocimiento pleno de todas las consecuencias que acarrea la anemia en el desarrollo de una persona, analizar su situación y hallar que uno de cada dos niños (el 50,6 %) de 6 a 12 meses arrastra esta afección debe hacernos replantear seriamente nuestra tarea como pediatras. Existen condiciones que nos superan. Tal es el caso de la influencia del clima educativo, en la que la anemia y el DH fueron menores solo en aquellos hogares cuyos cuidadores habían terminado el secundario; aunque está claro que nuestra formación nos permite aportar y mucho en un esquema de trabajo interdisciplinario.

Sin embargo, hay otros resultados puestos de manifiesto por el presente estudio que sí obligan a la autocrítica. A saber, el escaso nivel de suplemento medicamentoso con hierro secundario a la no indicación (1 de cada 4), la falta de insumos (1 de cada 10) o el asesoramiento insuficiente (le caía mal o se olvidaba 1 de cada 2), situación equiparable a la percibida en otros estudios.^{15,19} Es un desafío a futuro analizar este punto en particular dada la importancia de la profilaxis en esta patología. En este marco, también es válido dejar planteada la necesidad de evaluar localmente otras estrategias en cuanto al tipo de suplemento elegido buscando mejorar el aporte de hierro.

El aporte de hierro se mostró más escaso a mayor edad, momento en el que los requerimientos eran elevados y la LM era insuficiente para cubrirlo, lo que se reflejaba en mayor DH. Al examinar el aporte dietario de hierro, una alta proporción de niños (dos de cada cinco), no había recibido alimentos con alta biodisponibilidad y, de ellos, solo uno de cada seis lo asociaba a facilitadores de su absorción. El presente trabajo buscó una aproximación en

este sentido, pero debe profundizarse su análisis, tomando como referencia estudios específicos.²⁸

En cuanto al tipo de leche consumida, más del 95 % recibía leches con alta biodisponibilidad y solo uno de cada veinte niños incorporaba únicamente leche no fortificada. El estudio no se orientó a evaluar los índices de lactancia, pero no distaron de los resultados de la ENNyS ni de la Encuesta Nacional de Lactancia Materna (ENaLac).¹⁶ La LME no afectó el desarrollo de anemia y/o DH. Esto es coincidente con otros estudios.⁴ Esto se debe, probablemente, a la fortificación con hierro de las leches de fórmula, que tienen menor absorción intestinal, pero mayor concentración, lo que logra, finalmente, una buena biodisponibilidad.

Como en otros estudios,⁴ el tipo de parto no influyó sobre los resultados. A su vez, el bajo peso al nacer se comportó como un factor de riesgo para DH. Todos los niños pretérminos presentaban anemia y DH, pero muchos de ellos se controlaban en el Servicio de Neonatología, por lo que no pudieron seleccionarse para el presente estudio, lo que, probablemente, se comportó como un sesgo al evaluar estas dos variables. Asimismo, tampoco se evidenciaron diferencias en la prevalencia de anemia y/o DH según sexo o presencia de NBI.

Drake y Bernztein demostraron una positiva relación costo-beneficio en la prevención del DH, en la que cada dólar invertido implicaba un ahorro de 33,4 dólares en pérdidas económicas por patologías asociadas a la anemia.²² Son las autoridades gubernamentales, con nuestro apoyo, quienes deben tomar conocimiento y generar las políticas en tal sentido.

Aunque la SAP y la AAP proponen la realización del tamizaje de anemia y DH antes de los 12 meses, esta acción, en general, no se vio reflejada. Recibido esto como comentario añadido en el momento de la encuesta, deberá analizarse en futuros estudios.

Por lo observado y expuesto, se torna ineludible darle la significación y trascendencia real que la anemia implica para el niño/a y para la sociedad en general. A su vez, es necesario tener información propia, contrastable para una mejor adecuación de las normas y poder dirigir mejor los esfuerzos comunitarios. Solo de esta forma, se podrán fortalecer las estrategias conocidas y desarrollar nuevas para erradicar esta tan injusta afección. El presente estudio deja planteada numerosas aristas que deberán continuar siendo estudiadas.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de anemia y ferropenia en los niños de 6 a 12 meses de edad de la ciudad de Necochea es elevada y supera la media nacional. El DH es la principal causa. Un clima educativo alto y el aporte externo de hierro se evidenciaron como factores protectores contra este déficit. En el presente estudio, se observó que una alta proporción de niños no recibía un aporte adecuado, sea de la dieta o medicamentoso, y que, en más de la mitad de las familias, el clima educativo era medio o bajo. ■

Agradecimientos

A todos los integrantes de los Servicios de Pediatría y Hematología del Hospital Dr. E. Ferreyra de Necochea. A la Dra. Silvia Do Santos, hematóloga pediatra, Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil (HIEMI) Dr. V. Tetamanti, Mar del Plata. A la Dra. María Cristina Rapetti, hematóloga pediatra, Hospital del Niño, San Justo, La Matanza.

REFERENCIAS

- Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional, Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(Supl 4):s68-82.
- Glader B. Anemia ferropénica. En: Kliegman R, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Tratado de Pediatría*. 18^{va} ed. Vol II. Barcelona: Elsevier; 2009. Págs.2014-17.
- Donato H, Rapetti C, Crisp R, Buys MC. Anemias Carenciales. En: Donato H, Rapetti C, Buys MC, Rossi N, et al. *Anemias en pediatría. Temas de hematología para el médico pediatra*. Buenos Aires: FUNDASAP; 2005. Págs.39-85.
- Ianicelli JC, Varea A, Falivene M, Disalvo L, et al. Prevalencia de anemia en lactantes menores de 6 meses asistidos en un centro de atención primaria de la ciudad de La Plata. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(2):120-5.
- Olivares GM, Walter KT. Consecuencias de la deficiencia de hierro. *Rev Chil Nutr*. 2003; 30(3):226-33.
- Moráis López A, Dalmau Serra J, Comité de Nutrición de la AEP. Importancia de la ferropenia en el niño pequeño: Repercusiones y prevención. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(6):415-25.
- Carter C, Jacobson J, Burden M, Armony-Sivan R, et al. Iron Deficiency Anemia and Cognitive Function in Infancy. *Pediatrics*. 2010; 126(2):e427-34.
- Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, et al. Poorer Behavioral and Developmental Outcome More Than 10 Years After Treatment for Iron Deficiency in Infancy. *Pediatrics*. 2000; 105(4):e51.
- Donato H, Rapetti C, Morán L, Cavo M. Comparación entre hierro polimaltosa y sulfato ferroso para el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado. *Arch Argent Pediatr*. 2007; 105(6):491-7.
- Olivares GM. Suplementación con Hierro. *Rev Chil Nutr*. 2004; 31(3):272-5.
- Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Situación de la lactancia materna en Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2015. [Acceso: 20 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/ryc/graficos/0000001135cnt-lactancia-materna-argentina-2015.pdf>.
- Kogan L, Abeya Gilardón E, Biglieri A, Mangialavori G, et al. Anemia: La desnutrición oculta. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud –ENNyS–2008. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2008. [Acceso: 20 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/profesionales/anemia-la-desnutricion-oculta.pdf>.
- Mangialavori G, Biglieri A, Abeya Gilardón E, Duran P, et al. La alimentación de los niños menores de 2 años. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud – ENNyS 2010. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2010. [Acceso: 20 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000258cnt-a09-alimentacion-de-ninos-menores-de-2-anos.pdf>.
- Mangialavori G, Biglieri A, Abeya Gilardón E, Duran P, et al. Alimentos consumidos en Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud – ENNyS 2004/5. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2012. [Acceso: 20 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000259cnt-a10-alimentos-consumidos-en-argentina.pdf>.
- Christensen L, Sguassero Y, Cuesta C. Anemia y adherencia a la suplementación oral con hierro en una muestra de niños usuarios de la red de salud pública de Rosario, Santa Fe. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(4):288-94.
- Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia. La Encuesta Nacional de Lactancia Materna (ENaLac). Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. 2017. [Acceso: 20 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/plan-reduccion-mortalidad/boletin/lactancia/noti1.php>.
- Binaghi MJ, Greco CB, López LB, Ronayne de Ferrer PA, et al. Biodisponibilidad de hierro en la dieta infantil. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(5):387-9.
- Baker R, Greer FR. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0-3 Years of Age). *Pediatrics*. 2010; 126(5):1040-50.
- Bernztein R, Drake I. Subprescripción de hierro y variabilidad en el primer nivel de atención público de la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(4):320-7.
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Secretaría de Gobierno de Salud. Medicamentos esenciales. Programa REMEDIAR+REDES. 2018. [Acceso: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.salud.gob.ar/medicamentos/index.php/noticias/799-el-programa-entrega-hierro-y-acido-folico-para-la-anemia>.
- Drake I, Bernztein R. Costo-beneficio de un programa preventivo y terapéutico para reducir la deficiencia de hierro en Argentina. *Rev Panam Salud Pública*. 2009; 25(1):39-46.
- Sammartino G. Representaciones culturales acerca de la anemia y la suplementación con hierro. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108(5):401-8.
- Zlotkin S. Clinical nutrition: 8. The role of the Nutrition in the prevention of iron deficiency anemia in infants, children and adolescents. *CMAJ*. 2003; 168(1):59-63.
- Ley nacional 25.630. Buenos Aires, Argentina; 22 de agosto de 2002. [Acceso: 25 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Alimentos/Ley_25630.pdf.
- Molina D, Rens V, Espelet L, Aguada E, et al. Evolución neonatal en recién nacidos de término, según el tiempo de ligadura del cordón umbilical. *Arch Argent Pediatr*. 2003; 101(1):9-15.
- Lema S, Longo E, Lopresti A. Guías alimentarias: manual de multiplicadores. Buenos Aires: Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas, 2003.
- World Health Organization. Guideline: Daily iron supplementation in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2016. [Acceso: 20 de octubre de 2016]. Disponible en: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/daily_iron_supp_childrens/en/.
- Sguassero Y, Guerrero MM, Romero M. La visión de médicos pediatras de atención primaria de la salud sobre la anemia infantil y el suplemento con hierro. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(1):21-7.
- Dirección de estadísticas e información en salud (DEIS). Natalidad, Mortalidad general, Infantil y materna por lugar de residencia. ARGENTINA – AÑO 2015. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2016. B [154]. [Acceso: 20 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/BoletinNro154xlugardeResidencia.pdf>.

ANEXO

1) IDENTIFICACIÓN: _____ (coloque las dos letras iniciales de nombres y apellidos).
SEXO: F. M. EDAD: _____ meses.

2) ANTECEDENTES PERINATOLÓGICOS:

Peso al nacer: _____ g. Edad gest.: _____ semanas. Parto: _____.

3) ANTECEDENTES FAMILIARES Y SOCIOECONÓMICOS:

Instrucción materna (años académicos alcanzados): _____.

Instrucción paterna (años académicos alcanzados): _____.

Nro. de convivientes: _____. Nro. de habitaciones: _____.

Asistencia escolar (conviviente en edad escolar que NO asiste a la escuela): SÍ. ____ NO. ____

Casa: De material. ____ De chapa. ____ Excretas: Cloacas. ____ Pozo ciego. ____ Agua: Corriente. ____ Pozo. ____

4) ALIMENTACIÓN

Lactancia materna actualmente: SÍ. ____ NO. ____

Lactancia materna hasta _____ mes (consigne solo si no recibe lactancia materna actualmente).

El día anterior, consumió lo siguiente (pregunte según lo que consumió el día previo):

I. Solo lactancia materna (LM)

IV. LM y LV.

II. Solo leche de vaca (LV)

V. LM y LF.

III. Solo leche fortificada (LF)

VI. LV y LF.

¿El día de ayer consumió carne (vaca, pollo, pescado, morcilla, hígado)?

No. ____ Sí. ____

¿Consumió carne en la semana previa? (Solo si la pregunta anterior fue negativa).

No. ____ Sí. ____

¿El día de ayer consumió cítricos?

No. ____ Sí. ____

¿El día de ayer consumió infusiones (te, café, mate, mate cocido, chocolatada)?

No. ____ Sí. ____

¿El día de ayer combinó carne con infusiones? (Pregunte solo si ayer comió carne).

No. ____ Sí. ____

¿El día de ayer combinó carne con cítricos? (Pregunte solo si ayer comió carne).

No. ____ Sí. ____

¿El día de ayer recibió hierro?

No. ____ Sí. ____

Si lo recibió: ¿desde cuándo lo recibe? _____ mes.

¿Cuántas gotas le da? _____ gotas.

Si no lo recibió:

I. -Porque no se lo indicó el médico. _____ IV. Le caía mal. _____

II. No le pareció necesario. _____ V. Se olvida de dárselo. _____

III. No había en el Hospital, CAPS o farmacia. _____ VI. Otro motivo. _____

5) PESO: _____ kg. P/E: pc _____. P/T: pc _____. Talla: _____ cm. T/E: pc _____.

6) LABORATORIO

Hb: _____ mg/dl. Ferremia: _____ µg/dl.

Hto: _____ %. Ferritina sérica: _____ ng/ml.

Sat. transferrina: _____ %.

Anemia and iron deficiency in infants aged 6-12 months in the city of Necochea: Prevalence and determinants

Nicolás Molina Favero, M.D.^a and Vilma Rens, B.S. in Biochemistry^b

ABSTRACT

Introduction. Anemia in the first years of life leads to severe psychomotor, social, and financial effects. The objective of this study was to determine its prevalence, causes, and risk and preventive factors among infants in the city of Necochea.

Population and methods. Observational, descriptive, and cross-sectional study. Healthy infants aged 6-12 months who attended a spontaneous health checkup in a public and/or private facility in the district of Necochea during 2017 were assessed. An informed consent was obtained; a social and nutrition survey was administered; dietary and medicinal iron intake was assessed; and a physical examination and lab tests were done.

Results. A total of 239 participants were included; 50.6 % had anemia and 47.3 %, iron deficiency. Mean and median hemoglobin levels were both 10.9 g/dL, (reference mean: 12.5 mg/dL). Among anemia patients, 54.4 % had iron deficiency; iron intake was inadequate in 61.7 %; and 44.3 % had not received iron supplementation the previous day. Among these, 24.5 % had not received a medical indication for it, and 9.1 % did not find iron supplementation available at their primary health care center or hospital. An adequate iron intake was a protective factor against iron deficiency (relative risk [RR]: 0.78 [95 % confidence interval [CI]: 0.6-0.9]), but not against the development of anemia (RR: 1.08; [95 % CI: 0.8-1.3]).

Conclusions. In the city of Necochea, anemia and iron deficiency are highly prevalent conditions; dietary iron intake is insufficient and supplementation is under-prescribed.

Key words: anemia, iron deficiency anemia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.187>

To cite: Molina Favero N, Rens V. Anemia and iron deficiency in infants aged 6-12 months in the city of Necochea: Prevalence and determinants. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):187-192.

INTRODUCTION

Anemia is defined as a reduced hemoglobin (Hb) level below 2 standard deviations (SDs) for sex and age, and its most common cause is iron deficiency (ID).¹⁻³ Anemia is considered a marker of social inequality and a severe public health problem. If not detected early, it causes severe neurological disorders, including a lower intelligence quotient, poor reading and writing skills and math performance, a higher school repetition index, and a deficient socio-affective development;^{2,5-9} it also leads to impaired development, immune answer, and physical and work performance, among other consequences.¹⁻³

ID is caused by a persistently negative balance,^{3,5} which mainly depends on the deposits acquired towards the end of gestation and iron bioavailability in the type of milk consumed. Then, it will depend on intestinal absorption from diet, nutritional status, still immature regulatory factors, and their relation to absorption facilitators, such as vitamin C, fructose, citric acid, and lactic acid, or inhibitors, like phosphates, phytates (bread), calcium (dairy), fibers, polyphenols, and tannins (coffee, tea, chocolate).^{1-3,6,10,11} The greatest iron bioavailability is found in meat.

The following are risk factors for ID and anemia: early umbilical cord clamping, twin pregnancy, preterm birth, maternal anemia, inadequate or untimely complementary feeding, non-fortified milk intake, parasitic disease, and intestinal mucosa irritation; and also social conditions, such as low income, low educational

- a. Department of Pediatrics.
- b. Department of Hematology. Hospital Dr. E. Ferreyra, city of Necochea, province of Buenos Aires. Argentina.

E-mail address:
Nicolás Molina Favero, M.D.:
nmolinafavero@gmail.com

Funding:
None

Conflict of interest:
None.

Received: 2-15-2019
Accepted: 12-23-2019

environment, malnutrition, undernutrition, and unmet basic needs (UBNs).^{1,12-15} According to the National Survey on Nutrition and Health (*Encuesta Nacional de Nutrición y Salud*, ENNyS),¹²⁻¹⁴ anemia prevalence showed a great inter-regional variation, from 16.5 % among children younger than 5 years to 34.1 % among those aged 6-24 months and 47.6 % among 6-12-month-old infants. Among these children with anemia, 54 % had ID.

At 1 year old, in Argentina, 72 % of children are still breastfed¹⁶ and 3 out of 4 of those who are not breastfed are exclusively fed with non-fortified milk; of these, 50 % do not meet the minimum iron requirements. As of 6 months old, many infants receive food with a poor iron and calorie intake;¹⁷ only 40 % refer meat intake the previous day, and more than half eat low quality meats.

The Argentine Society of Pediatrics (*Sociedad Argentina de Pediatría*, SAP), the World Health Organization (WHO), and the American Academy of Pediatrics (AAP) recommend iron administration as of 4 months old to exclusively and partially breastfed infants until highly bioavailable iron sources are introduced.^{1-3,6,18} The REMEDIAR + REDES program provides free medicinal iron, like ferrous sulfate, at a national level.²⁰ However, only 33 % of infants aged 6-11 months and 9 % of children aged 12-23 months receive it, and a higher use is observed among households without UBNs.¹⁰

Both the SAP and the AAP recommend a universal screening for Hb levels at 9 months old,^{1,3,18} but such requirement is not systematically met.^{19,22} There are regulations and consensuses in relation to anemia detection, screening, prevention, and management, as well as social assistance programs and a legal framework that establishes iron fortification of milk and flour;²⁴ however, the prevalence of anemia is still high.

In 2000, a study done in Necochea about timely umbilical cord clamping showed the benefits for iron deficiency anemia (IDA) prevention, but the long-term follow-up was not completed.²⁵ No local studies have been done on the prevalence of IDA, ID, and risk factors or on the perspective of this condition among health care staff and families.

The purpose of this study was to clarify the local situation in the 6 to 12-month-old population. The objective of this study was to determine the prevalence of anemia and ID and its relation to dietary and medicinal iron intake, and the reason why iron supplementation is sometimes not administered.

MATERIAL AND METHODS

This was an observational, descriptive, and cross-sectional study. It included all healthy infants aged 6-12 months who attended a spontaneous health checkup in a public and/or private facility in the city of Necochea between February and December 2017. This was an attempt to prevent a selection bias. Children with an acute infectious disease were excluded. The sample size was estimated with the openEpi software, version 3.03, considering that 50 % of average annual births (1496 neonates)²⁹ would be between 6 and 11 months old for a disease with an hypothetical frequency of 45 % $\pm$ 5¹³ and an expected confidence interval (CI) of at least 95 %.

The pediatrician that assessed each infant requested the informed consent from their parent/legal guardian and administered the survey (*Annex*), performed the physical examination, and requested the lab tests. For anemia diagnosis, Hb levels were assessed considering anemia a level below 11 g/dL (-2 SDs); ID was defined based on serum ferritin (SF) levels below 10 ng/mL; the values published by the 2017 SAP guidelines were used as reference. Blood iron levels and transferrin saturation were ruled out given their high pre-analytical variability. All lab tests were done at the Department of Hematology of Hospital Dr. E. Ferreyra, in Necochea, using a Mindray 2300® counter for Hb and a Metrolab 950 ELISA reader for SF.

Outcome measures were divided into 5 modules (*Table 1*). The first 2 modules included demographic outcome measures (age and sex) and perinatal outcome measures (birth weight, gestational age, and type of delivery) and described the characteristics of the study population. The other 3 modules allowed to establish indices for a better result interpretation.

The third module described the socioeconomic situation and established the educational environment index and the UBN index. The average number of years of completed education by the parents or the total years completed by the adult in charge of a single-parent household was obtained and classified into high (more than 13 years), middle (10-12 years), low (6-9 years), and very low (less than 6 years).¹³ The UBN index was established when at least one of the outcome measures required for adequate housing conditions was not met.

The outcome measures in the fourth module allowed to establish the iron intake index. These included the type of milk consumed and divided

it based on iron bioavailability into adequate (breast milk or fortified milk) or scarce (non-fortified milk); meat intake the previous day and its association with facilitators or inhibitors of absorption; and medicinal iron intake and, if negative, the reason for it. Iron intake was defined as adequate if it included breastfeeding or fortified milk, food of animal origin, and medicinal iron administration. The absence of any of these 3 requirements was considered an inadequate intake.

The fifth module includes the lab tests used to assess iron metabolism (Hb and SF) and reflects the presence or absence of anemia and ID. The EpiInfo™ software, version 7.2, was used for statistical analysis. Measures of frequency and association were obtained, including relative risk (RR) with a 95 % CI and a χ^2 test to establish an association for polytomous variables. The protocol was approved by the hospital's Board and Ethics Committee.

RESULTS

A total of 245 infants aged 6-12 months were included; 6 patients were excluded because they had an infectious disease at the time of the blood sample collection. The characteristics of the study population are presented in Table 2.

Anemia was observed in 50.6 %. The mean Hb level was 10.9 g/dL (SD $\pm$ 0.94), with a total range of 7.1-14 g/dL (range in the anemia population: 7.1-10.9 g/dL). Out of all children, 47.3 % had ID, with a total ferritin range of 0.6-247 ng/dL (range

in the ID population: 0.6-9.7 ng/dL) and a mean of 12.7 ng/dL (SD $\pm$ 29.9).

Among all children with anemia, 54.4 % had ID. In addition, among children without anemia, 43.3 % had ID. Table 3 shows the comparative results of the different indices in relation to

TABLE 2. Characteristics of the study population (N: 239)

		Total	Percentage
Educational environment	High	94	39.3
	Middle	79	33.0
	Low	44	18.4
	Very low	3	1.2
	ND	19	7.9
UBNs	Yes	47	19.6
	No	174	72.8
	ND	18	7.5
Birth	Preterm	10	4.2
	Term	211	88.3
	ND	18	7.5
Sex	Female	133	55.6
	Male	109	44.4
Age	6 mo	12	5.0
	7 mo	82	34.3
	8 mo	52	21.7
	9 mo	32	13.4
	10 mo	29	12.1
	11 mo	32	13.4
Delivery	Vaginal	103	43.0
	C-section	116	48.5
	ND	20	8.7

UBNs: unmet basic needs; ND: no data.

TABLE 1. Outcome measure modules and indices obtained

Demographic	Perinatal	Socioeconomic	Feeding	Hematological profile
☐ Age	☐ Type of delivery	☐ Maternal education	☐ Type of milk consumed the previous day	☐ Hb
☐ Sex	☐ Birth weight	☐ Paternal education	☐ Meat intake the previous day	☐ Ferritin
	☐ Gestational age	☐ INDEX: Educational environment	☐ Facilitators	☐ INDEX: Anemia
		☐ Overcrowding	☐ Inhibitors	☐ INDEX: Iron deficiency
		☐ School attendance	☐ Medicinal iron	
		☐ Sewer system	☐ No iron intake	
		☐ Brick house	☐ INDEX: Iron intake	
		☐ Running water		
		☐ INDEX: UBNs		

Hb: hemoglobin; UBNs: unmet basic needs.

anemia and ID, and their corresponding RR.

Regarding the characteristics of the study population, age showed a little association with the development of anemia (χ^2 : 3.2 [p : 0.6]), but a more clear one with ID (χ^2 : 9.7 [p : 0.08]). As age increased, the probability of ID was higher. Also, as age increased, iron intake decreased (χ^2 : 12.2 [p : 0.03]). No differences were observed in the sex outcome measure in terms of anemia or ID prevalence (RR: 1.17 [95 % CI: 0.9-1.5]). Of all assessed infants, 4.5 % had been born prematurely, and all of these had anemia and ID. An adequate birth weight was a protective factor against ID (RR: 0.16 [95 % CI: 0.02-0.9]), but not against anemia (RR: 0.4 [95 % CI: 0.1-1.3]). Finally, the type of delivery was not found to be a determinant of anemia (RR: 1.2 [95 % CI: 0.9-1.6]) or of ID (RR: 1 [95 % CI: 0.8-1.3]).

In relation to sociodemographic outcome measures, the presence of UBNs did not affect the development of anemia (RR: 1.2 [95 % CI: 0.8-1.8])

or of ID (RR: 1 [95 % CI: 0.7-1.3]). The household educational environment showed a strong association with the presence of anemia (χ^2 : 7.9 [p : 0.04]), but such association was not so clear with ID (χ^2 : 3 [p : 0.4]), and demonstrated that a higher educational environment led to a lower probability of anemia.

An adequate iron intake did not affect the development of anemia (RR: 0.8 [95 % CI: 0.8-1.4]), but it was a protective factor against ID (RR: 0.7 [95 % CI: 0.5-0.9]). Iron intake was inadequate in 61.7 % of children. Of them, 70 % had ID and 48.3 %, anemia. The breakdown of this index shows that 44.4 % of surveyed participants did not receive medicinal iron. The reasons for this included forgetfulness (n: 33), no medical indication (n: 24), stomachache (n: 19), unavailability at the health care center (n: 9), considered unnecessary (n: 9), and other reasons (n: 4). Also, 81 % of infants were breastfed and only 4.5 % received non-fortified milk. Lastly,

TABLE 3. Comparative results of anemia and iron deficiency

		Anemia				Iron deficiency		
		n	Yes %n	No %n	RR (95 % CI)	Yes %n	No %n	RR (95 % CI)
Total		239	50.6			47.3		
Sex	Female	130	46.1 (60)	53.9 (70)	1.17 (0.9-1.5)	45.5 (59)	54.5 (71)	1.08 (0.8-1.3)
	Male	109	45 (49)	55 (60)		49.5 (54)	50.5 (55)	
Delivery	C-section	116	55.6 (65)	44.4 (51)	1.29 (0.9-1.7)	44 (51)	56 (65)	1.06 (0.8-1.4)
	Vaginal	103	43.3 (44)	56.9 (59)		47.5 (49)	52.5 (54)	
	ND	20						
Age	6 months	12	50 (6)	50 (6)	1.23 (0.8-1.7)	50 (6)	50 (6)	1.02 (0.7-1.4)
	7 months	82	58.8 (48)	41.2 (34)		36.2 (30)	63.8 (52)	
	8 months	52	48 (25)	52 (27)		44.2 (23)	55.8 (29)	
	9 months	32	56.2 (18)	43.8 (14)		47 (15)	53 (17)	
	10 months	29	51.7 (15)	48.3 (14)		62 (18)	38 (11)	
	11 months	32	56.2 (18)	43.8 (14)		62.5 (20)	37.5 (12)	
UBNs	Yes	47	58.7 (27)	41.3 (20)	1.23 (0.8-1.7)	46.6 (22)	53.3 (25)	1.02 (0.7-1.4)
	No	174	49.1 (86)	50.9 (88)		54.6 (95)	45.4 (79)	
	ND	18						
Educational environment	High	94	43 (40)	57 (54)	1.1 (0.8-1.4)	40.2 (38)	59.8 (56)	0.75 (0.6-0.9)
	Middle	79	59.5 (47)	40.5 (32)		51.9 (41)	48.1 (38)	
	Low	44	50 (22)	50 (22)		45.5 (20)	54.5 (24)	
	Very low	3	100 (3)	0 (0)		67 (2)	33 (1)	
	ND	19						
Gestational age	Preterm	10	100 (10)	0 (0)	1.1 (0.8-1.4)	100 (10)	0 (0)	0.75 (0.6-0.9)
	Term	211	48.3 (102)	51.7 (109)		43.3 (91)	56.7 (120)	
	ND	18						
Adequate intake	Yes	85	54.1 (46)	45.9 (39)	1.1 (0.8-1.4)	35.2 (30)	64.8 (55)	0.75 (0.6-0.9)
	No	137	48.2 (66)	51.8 (71)		51.8 (71)	48.2 (66)	
	ND	17						

ND: no data; UBNs: unmet basic needs; RR: relative risk; CI: confidence interval.

42 % had not consumed any type of food with a high iron bioavailability (meat) the previous day. In addition, 50.3 % referred the intake of food that facilitated absorption, like citrus fruits, but only 15 % did so in association with meat consumption.

DISCUSSION

Having full knowledge of all the effects caused by anemia on an individual's development, analyzing its status, and establishing that 1 in every 2 infants (50.6 %) aged 6-12 months has anemia should force us to seriously reconsider our duty as pediatricians. Some conditions are beyond our control. This is the case of the impact of the educational environment: anemia and ID were less common in households where caregivers had completed secondary school; however, it is clear that our professional background allows us to make many contributions based on an interdisciplinary work plan.

However, other outcomes observed in this study force us to have a self-critical approach. Namely, the small level of medicinal iron supplementation resulting from a lack of medical indication (1 in every 4 infants), insufficient supplies (1 in every 10 infants) or poor guidance (stomachache or forgetfulness in 1 in every 2 infants); this is similar to what has been described in other studies.^{15,19} A future challenge would be to analyze this topic specifically given the relevance of anemia and ID prevention. In this context, it is also valid to raise the need to assess other local strategies in relation to the type of supplementation selected in an attempt to improve iron intake.

As age increased, iron intake decreased; but at an older age, iron requirements were high and breastfeeding was not enough to meet them, as reflected by the higher prevalence of ID. The assessment of dietary iron intake showed that a high rate of children (2 in every 5) had not received food with a high iron bioavailability; of them, only 1 in every 6 infants consumed this food in association with facilitators of iron absorption. This study sought to approach the situation in this regard, but a deeper analysis is required, taking specific studies as reference.²⁸

In relation to the type of milk consumed, more than 95 % of infants received milk with a high iron bioavailability, and only 1 in every 20 infants received only non-fortified milk. This study was not aimed at assessing the breastfeeding index; however, results are not far from those obtained

in the ENNyS or the National Breastfeeding Survey (*Encuesta Nacional de Lactancia Materna*, ENaLac).¹⁶ Exclusive breastfeeding did not have an effect on anemia and/or ID development. This is consistent with other studies.⁴ Most likely, this is due to iron fortification of infant formula, which has a smaller intestinal absorption but a higher iron concentration, which in the end achieves an adequate bioavailability.

As observed in other studies,⁴ the type of delivery did not have an effect on outcomes. In turn, a low birth weight was a risk factor for ID. All preterm infants had anemia and ID, but many of them received follow-up at the Department of Neonatology, so they could not be selected for inclusion in this study; this was probably a bias in the assessment of these two outcome measures. In addition, no differences were observed in the prevalence of anemia and/or ID based on sex or presence of UBNs.

Drake and Bernztein demonstrated a positive cost-benefit ratio in the prevention of ID, where for each dollar invested, 33.4 dollars were saved in economic losses resulting from anemia-associated conditions.²² With our support, government authorities should become aware of such knowledge and develop policies to that effect.

Although the SAP and the AAP recommend screening for anemia and ID before 12 months old, such practice is not generally reflected. This was introduced as an additional comment to the survey, so it should be analyzed in future studies.

For all these reasons, it is unavoidable to recognize the actual significance and importance of anemia in children and the society in general. In turn, it is necessary to have local information that can be compared to better adapt regulations and guide community efforts. Only this way it will be possible to strengthen known strategies and develop new ones to eradicate such unfair disease. This study describes several problems that should be further investigated.

CONCLUSION

The prevalence of anemia and iron deficiency in infants aged 6-12 months in the city of Necochea is high and even exceeds the national mean prevalence. ID is the main cause. A high educational environment and exogenous iron intake were protective factors against ID. This study showed that a high rate of children did not receive an adequate dietary or medicinal iron intake and that more than half of participating families had a middle or low educational environment.

Acknowledgments

We would like to thank all the members of the Department of Pediatrics and the Department of Hematology of Hospital Dr. E. Ferreyra, in Necochea. Also, we would like to thank Silvia Do Santos, M.D. and Pediatric Hematologist of Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil (HIEMI) Dr. V. Tetamanti, in Mar del Plata. In addition, we thank María Cristina Rapetti, Pediatric Hematologist of Hospital del Niño de San Justo, in La Matanza. ■

REFERENCES

- Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional, Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(Supl 4):s68-82.
- Glader B. Anemia ferropénica. In: Kliegman R, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Tratado de Pediatría*. 18va ed. Vol II. Barcelona: Elsevier; 2009. Págs.2014-17.
- Donato H, Rapetti C, Crisp R, Buys MC. Anemias Carenciales. In: Donato H, Rapetti C, Buys MC, Rossi N, et al. *Anemias en pediatría. Temas de hematología para el médico pediatra*. Buenos Aires: FUNDASAP; 2005. Págs.39-85.
- Ianicelli JC, Varea A, Falivene M, Disalvo L, et al. Prevalencia de anemia en lactantes menores de 6 meses asistidos en un centro de atención primaria de la ciudad de La Plata. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(2):120-5.
- Olivares GM, Walter KT. Consecuencias de la deficiencia de hierro. *Rev Chil Nutr*. 2003; 30(3):226-33.
- Moráis López A, Dalmau Serra J, Comité de Nutrición de la AEP. Importancia de la ferropenia en el niño pequeño: Repercusiones y prevención. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(6):415-25.
- Carter C, Jacobson J, Burden M, Armony-Sivan R, et al. Iron Deficiency Anemia and Cognitive Function in Infancy. *Pediatrics*. 2010; 126(2):e427-34.
- Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, et al. Poorer Behavioral and Developmental Outcome More Than 10 Years After Treatment for Iron Deficiency in Infancy. *Pediatrics*. 2000; 105(4):e51.
- Donato H, Rapetti C, Morán L, Cavo M. Comparación entre hierro polimaltosa y sulfato ferroso para el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado. *Arch Argent Pediatr*. 2007; 105(6):491-7.
- Olivares GM. Suplementación con Hierro. *Rev Chil Nutr*. 2004; 31(3):272-5.
- Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Situación de la lactancia materna en Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2015. [Accessed on: October 20th, 2018]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/ryc/graficos/0000001135cnt-lactancia-materna-argentina-2015.pdf>.
- Kogan L, Abeya Gilardón E, Biglieri A, Mangialavori G, et al. Anemia: La desnutrición oculta. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud – ENNyS-2008. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2008. [Accessed on: October 20th, 2018]. Available at: <https://www.sap.org.ar/docs/profesionales/anemia-la-desnutricion-oculta.pdf>.
- Mangialavori G, Biglieri A, Abeya Gilardón E, Duran P, et al. La alimentación de los niños menores de 2 años. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud – ENNyS 2010. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2010. [Accessed on: October 20th, 2018]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000258cnt-a09-alimentacion-de-ninos-menores-de-2-anos.pdf>.
- Mangialavori G, Biglieri A, Abeya Gilardón E, Duran P, et al. Alimentos consumidos en Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud – ENNyS 2004/5. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2012. [Accessed on: October 20th, 2018]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000259cnt-a10-alimentos-consumidos-en-argentina.pdf>.
- Christensen L, Sguassero Y, Cuesta C. Anemia y adherencia a la suplementación oral con hierro en una muestra de niños usuarios de la red de salud pública de Rosario, Santa Fe. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(4):288-94.
- Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia. La Encuesta Nacional de Lactancia Materna (ENaLac). Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. 2017. [Accessed on: October 20th, 2018]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/plan-reduccion-mortalidad/boletin/lactancia/noti1.php>.
- Binaghi MJ, Greco CB, López LB, Ronayne de Ferrer PA, et al. Biodisponibilidad de hierro en la dieta infantil. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(5):387-9.
- Baker R, Greer FR. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0-3 Years of Age). *Pediatrics*. 2010; 126(5):1040-50.
- Bernztein R, Drake I. Subprescripción de hierro y variabilidad en el primer nivel de atención público de la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(4):320-7.
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Secretaría de Gobierno de Salud. Medicamentos esenciales. Programa REMEDIAR+REDES. 2018. [Accessed on: October 6th, 2018]. Available at: <http://www.salud.gov.ar/medicamentos/index.php/noticias/799-el-programa-entrega-hierro-y-acido-folico-para-la-anemia>.
- Drake I, Bernztein R. Costo-beneficio de un programa preventivo y terapéutico para reducir la deficiencia de hierro en Argentina. *Rev Panam Salud Pública*. 2009; 25(1):39-46.
- Sammartino G. Representaciones culturales acerca de la anemia y la suplementación con hierro. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108(5):401-8.
- Zlotkin S. Clinical nutrition: 8. The role of the Nutrition in the prevention of iron deficiency anemia in infants, children and adolescents. *CMAJ*. 2003; 168(1):59-63.
- Ley nacional 25.630. Buenos Aires, Argentina; 22 de agosto de 2002. [Accessed on: September 25th, 2018]. Available at: http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Alimentos/Ley_25630.pdf.
- Molina D, Rens V, Espelet L, Aguada E, et al. Evolución neonatal en recién nacidos de término, según el tiempo de ligadura del cordón umbilical. *Arch Argent Pediatr*. 2003; 101(1):9-15.
- Lema S, Longo E, Lopresti A. Guías alimentarias: manual de multiplicadores. Buenos Aires: Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas, 2003.
- World Health Organization. Guideline: Daily iron supplementation in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2016. [Accessed on: October 20th, 2016]. Available at: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/daily_iron_supp_childrens/en/.
- Sguassero Y, Guerrero MM, Romero M. La visión de médicos pediatras de atención primaria de la salud sobre la anemia infantil y el suplemento con hierro. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(1):21-7.
- Dirección de estadísticas e información en salud (DEIS). Natalidad, Mortalidad general, Infantil y materna por lugar de residencia. ARGENTINA – AÑO 2015. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2016, B [154]. [Accessed on: October 20th, 2016]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/BoletinNro154lugardeResidencia.pdf>.

ANNEX

1) IDENTIFICATION: _____ (Write the initials of first and last names).
SEX: F M AGE: _____ months old.

2) PERINATAL HISTORY:

Birth weight: _____ g. Gestational age: _____ weeks. Type of delivery: _____.

3) FAMILY AND SOCIOECONOMIC HISTORY:

Maternal education (in completed years): _____.

Paternal education (in completed years): _____.

No. of household members: _____. No. of rooms: _____.

School attendance (school-age household member who does NOT attend school): YES. ____ NO. ____

House: Bricks. _____ Metal sheets. _____ Excreta disposal: Sewer system. _____

Cesspit. _____ Water: Running. _____ Well. _____

4) FEEDING

Current breastfeeding: YES. ____ NO. ____

Breastfeeding up to _____ months old (only if the child is not currently breastfed).

Regarding consumption the previous day (ask what the infant consumed yesterday):

I. Breast milk only

IV. Breast milk and cow's milk.

II. Cow's milk only

V. Breast milk and fortified milk.

III. Fortified milk only

VI. Cow's milk and fortified milk.

Did the child eat meat yesterday (cow, chicken, fish, blood sausage, liver)?

No. ____ Yes. ____

Did the child eat meat last week? (Only if the previous answer was No).

No. ____ Yes. ____

Did the child eat citrus fruits yesterday?

No. ____ Yes. ____

Did the child have any infusion yesterday (tea, coffee, mate, mate infusion, chocolate milk)?

No. ____ Yes. ____

Did the child combine meat and infusions yesterday? (Ask only if the child ate meat the previous day).

No. ____ Yes. ____

Did the child combine meat and citrus fruits yesterday? (Ask only if the child ate meat the previous day).

No. ____ Yes. ____

Did the child receive iron yesterday?

No. ____ Yes. ____

If Yes: How long has the child been taking iron? _ months.

How many drops do you administer? ____ drops.

If the child did not receive iron:

I. The doctor did not indicate it. _____

II. You did not consider it necessary. _____

III. It was not available at the hospital, primary health care center or pharmacy. _____

IV. It gave the child a stomachache. _____

V. You usually forget it. _____

VI. Other reason. _____

5) WEIGHT: _____ kg. W/A: pctl _____. W/H: pctl _____. Height: _____ cm. H/A: pctl _____

6) LAB TESTS

Hb: _____ mg/dL. Blood iron: _____ µg/dL.

Hct: ____%. Serum ferritin: _____ ng/mL.

Transferrin sat.: ____%.

Estudio clínico-epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas bajas causadas por adenovirus en niños hospitalizados. Diecinueve años de vigilancia epidemiológica activa

Clinical and epidemiological study of acute lower respiratory tract infections caused by adenovirus in hospitalized children. Nineteen years of active epidemiological surveillance

Dra. Julia Bakir^a, Dra. María del V. Juárez^a, Dra. María F. Lución^a, Dra. María S. Areso^a, Bioq. Mariana Viegas^{b,c}, Dra. Alicia S. Mistchenko^{b,d} y Dra. Ángela Gentile^a

RESUMEN

Introducción. La infección respiratoria aguda baja por adenovirus es una importante causa de morbimortalidad en niños.

Objetivos: Describir el patrón clínico-epidemiológico y los factores asociados en niños hospitalizados.

Métodos. Estudio transversal en niños ingresados por infección respiratoria aguda baja al Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, en 2000-2018. El diagnóstico viral se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta en secreciones nasofaríngeas. Se compararon características clínico-epidemiológicas de infección por adenovirus con otros virus respiratorios (virus sincicial respiratorio, influenza y parainfluenza). Se utilizó regresión logística múltiple para identificar predictores independientes de infección.

Resultados. De 16018 pacientes con infección respiratoria aguda baja, 13545 fueron testeados para virus respiratorios y 6047 (el 45 %) fueron positivos. Adenovirus fue el agente menos frecuente [el 4,4 % (265) de los casos]; presentó una tendencia en descenso durante todo el período estudiado (pico en 2003) y circuló durante todo el año (pico en julio). El 63,8 % eran varones; mediana de edad: 11 meses (rango intercuartílico: 6-20). La presentación clínica más frecuente fue neumonía (el 63 %). El 50 % tenía internaciones previas por causa respiratoria; el 15,6 % eran reingresos; el 58,3 % tenía comorbilidades. El 19,2 % requirió asistencia ventilatoria; el 44 % registró complicaciones. La letalidad fue del 7,7 %. La infección por adenovirus se asoció a edad $\geq$ 12 meses, sexo masculino, presentación clínica de neumonía, internaciones previas por causas respiratorias y reinternaciones.

Conclusiones. Los adenovirus fueron detectados con menor frecuencia que los otros virus respiratorios, aunque presentaron un importante perfil de morbimortalidad.

Palabras clave: infección del sistema respiratorio aguda baja, adenovirus humano, neumonía, pediatría, epidemiología.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.193>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.193>

Cómo citar: Bakir J, Juárez MV, Lución MF, Areso MS, et al. Estudio clínico-epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas bajas causadas por adenovirus en niños hospitalizados. Diecinueve años de vigilancia epidemiológica activa. Arch Argent Pediatr 2020;118(3):193-201.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas (IRAB) son la principal causa de morbilidad y mortalidad en niños menores de cinco años, especialmente, en países de medianos y bajos ingresos.^{1,2} En nuestro país, las enfermedades respiratorias constituyen la tercera causa de mortalidad durante los primeros 5 años de vida, después de las afecciones perinatales y las malformaciones congénitas.³

Un informe de mortalidad por IRAB elaborado por la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), en el período 1980-2014, muestra que la mayor cifra de defunciones se produjo durante los primeros meses de vida, ya que el 68 % de los casos se registraron en los menores de cuatro meses. Un alto porcentaje de estos cuadros correspondieron a infecciones de origen viral, que afectaron tanto a niños sanos como a pacientes con enfermedad de base.⁴

Los virus más frecuentemente asociados a la IRAB son el virus sincicial respiratorio (*respiratory syncytial virus*; RSV, por sus siglas en inglés), el virus de la influenza A y B (*FLUA* y *FLUB*), el virus de la parainfluenza 1, 2 y 3 (*Parainfluenza*

- a. División Promoción y Protección de la Salud, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- b. Laboratorio de Virología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- c. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).
- d. Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Julia Bakir:
jalude60@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 5-9-2019
Aceptado: 23-12-2019

virus 1-3; PIV 1-3, por sus siglas en inglés), y adenovirus.^{5,6} Según un informe del Sistema Nacional de Vigilancia Basada en Laboratorios (Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud –SNVS–/Sistema de Vigilancia Laboratorial –SIVILA–) del año 2018, el adenovirus representó el 7,5 % (2032/27 129) del total de muestras respiratorias positivas recolectadas. En las primeras semanas epidemiológicas (SE) del año, la circulación de adenovirus junto con *PIV* fue proporcionalmente mayor que la de *RSV* y *FLU*, y reaparecieron en mayor proporción cuando descendió el pico de *RSV*.⁷

En la actualidad, se conocen más de 85 tipos de adenovirus. De estos, 51 serotipos fueron identificados por metodología basada en la neutralización contra antígenos de superficie, y los más recientes, por análisis genético. Estudios desde 1950 documentan que los adenovirus que se asocian con enfermedad respiratoria son las especies B (tipos 3, 7, 14, 21 y 55), C (tipos 1, 2, 5 y 6) y E (tipo 4). Especialmente, el adenovirus B3 y adenovirus B7 se detectan en los niños que requieren hospitalización.⁸

Las infecciones por adenovirus tienen distribución mundial; se presentan durante todo el año^{9,10} y pueden causar brotes de infección intrahospitalaria con tasas de ataque secundario de hasta el 55 %.^{11,12} Los adenovirus que causan infecciones del tracto respiratorio se transmiten a través de las gotas de secreciones respiratorias o por contacto con fómites contaminados. Pueden sobrevivir por largos períodos en las superficies ambientales y no son desactivados por muchos desinfectantes.^{9,10}

La mayoría de las infecciones respiratorias por adenovirus son de leves a moderadas con curso benigno y autolimitadas, aunque, en ocasiones, pueden causar cuadros clínicos graves y dejar secuelas pulmonares.¹²⁻¹⁵ En este trabajo, se describen las características clínico-epidemiológicas de los pacientes internados por IRAB causada por adenovirus en un hospital pediátrico, con el fin de conocer los factores asociados a la infección y proporcionar información útil para el desarrollo de futuras estrategias de prevención o tratamiento.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio de corte transversal prospectivo y analítico de casos de IRAB en niños hospitalizados en un hospital pediátrico entre 2000 y 2018.

Población

Los datos analizados fueron obtenidos a partir de la base informatizada del Programa de Vigilancia Epidemiológica de las IRAB del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) de Buenos Aires, que se desarrollaba continuamente desde el año 2000. Esta base de datos se completó de manera prospectiva mediante una vigilancia epidemiológica activa. Los datos fueron recolectados a través de entrevistas, historias clínicas y registros médicos de los pacientes hospitalizados en las salas de Internación Clínica y de Cuidados Intermedios e Intensivos del Hospital, quienes fueron seguidos desde su admisión hasta su egreso.

Criterios de inclusión

Se incluyeron los datos de todos los pacientes internados con IRAB por *RSV*, *FLU*, *PIV* o adenovirus en el HNRG durante los años 2000-2018 inclusive.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los datos de los pacientes internados por otra causa diferente a IRAB y que, luego de 48 h de internación, desarrollaron el cuadro de IRAB con rescate viral.

Definiciones clínicas de caso

La IRAB¹⁶ incluye las siguientes entidades:

1. Bronquiolitis: primer episodio de sibilancias asociado a evidencia clínica de infección viral en un niño menor de 2 años. Se trata de una inflamación aguda y difusa de las vías aéreas inferiores, de naturaleza infecciosa, expresada clínicamente por obstrucción de la vía aérea pequeña.
2. Neumonía: infección aguda del parénquima pulmonar con signos clínicos de ocupación alveolar.

Método diagnóstico

El diagnóstico virológico se realizó mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) con anticuerpos monoclonales (*Light Diagnostics, Chemicon Int. Inc., USA*), en secreciones nasofaríngeas obtenidas con sonda nasogástrica K-30.¹⁷ Las muestras fueron tomadas durante las primeras 48 horas de internación en los niños menores de 5 años y fueron remitidas en forma inmediata al Laboratorio de Virología del Hospital para ser estudiadas.

Selección y tamaño de la muestra

Los pacientes fueron incluidos de manera consecutiva a lo largo de los 19 años estudiados, y se obtuvieron los datos de la totalidad del universo en estudio. Se estimó como tamaño muestral suficiente un mínimo de 10 eventos por cada variable para incluir en un modelo múltiple.

Recolección de los datos

En la ficha epidemiológica, se recabaron los siguientes datos: fecha de ingreso, datos demográficos (edad, sexo, procedencia), forma de presentación clínica (bronquiolitis, neumonía focal, multifocal o con derrame), internaciones anteriores relacionadas con patología respiratoria, reinternación por el mismo episodio, patología respiratoria perinatal (con requerimiento de oxigenoterapia), prematurez (edad gestacional al nacer menor de 37 semanas), comorbilidades, presencia de convivientes o contacto cercano con alguna enfermedad respiratoria aguda por probable causa viral (rinorrea, tos y/o fiebre), complicaciones durante la internación y evolución (alta, traslado a otro centro, defunción), tratamiento y tiempo de hospitalización. Como comorbilidades, se consideraron la enfermedad respiratoria crónica o recidivante, desnutrición (déficit en uno o más índices antropométricos por debajo de -2 desvíos estándar), cardiopatía congénita, enfermedades genéticas, neurológicas e inmunosupresión (enfermedad oncohematológica, terapia inmunosupresora, inmunodeficiencias primarias o adquiridas).

Como enfermedad respiratoria crónica o recidivante, se registró la presencia de alguna de las siguientes patologías: bronquitis obstructiva recidivante (BOR) o asma, reflujo gastroesofágico, fibrosis quística del páncreas, displasia broncopulmonar, neumonías recurrentes y laringitis recurrente. Se consideró BOR la ocurrencia de dos o más episodios de broncoobstrucción en un año. Como complicaciones, se consignaron otitis, neumotórax, atelectasia persistente, sepsis y claudicación respiratoria.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos, se realizó, en primer lugar, una descripción general, calculando, para las variables numéricas, media y desvío estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC) según su distribución. Para las variables categóricas, proporciones y sus intervalos de confianza (IC) del 95 %.

Inicialmente, se realizó un análisis univariado para identificar las asociaciones significativas entre la ocurrencia de IRAB por adenovirus y las distintas variables potencialmente predictoras. Para evaluar la asociación y las diferencias, se utilizó el *t* test para datos continuos, aplicando el teorema central del límite (considerando que todas las variables tenían una distribución normal) y el test de χ^2 con corrección de Yates para proporciones y variables categóricas. Se utilizó la prueba de Wilcoxon para la comparación de la mediana de la edad. Se utilizó el *odds ratio* (OR) con un IC del 95 % como medida de asociación.

Se realizó el análisis univariado de cada una de las variables en relación con el resultado principal por medio de regresión logística simple. Luego se construyó un modelo de regresión logística múltiple para identificar las variables predictoras de infección o de letalidad. Las variables con asociación significativa con la ocurrencia de IRAB por adenovirus en el análisis crudo ($p < 0,2$) y/o aquellas consideradas clínicamente relevantes fueron añadidas una a la vez, y solo aquellas con asociación significativa al evento en estudio (Wald test) fueron retenidas en el modelo final. La base fue cargada en un soporte de Epi Info versión 7 y se utilizó el programa STATA/SE versión 13 para el análisis estadístico.

Consideraciones éticas

Los derechos de privacidad de los pacientes se aseguraron en todos los casos de acuerdo con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Ética de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial. El consentimiento informado del paciente no fue aplicable en este estudio porque los datos se obtuvieron de una actividad rutinaria de vigilancia epidemiológica incluida en el marco de la Ley Argentina 15465/60. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del HNRG. Esta investigación no afectó los derechos humanos ni causó daños al medioambiente, a los animales ni a las generaciones futuras.

RESULTADOS

Descripción general de la población

Durante el período de 19 años, un total de 16 018 pacientes fueron hospitalizados por IRAB adquirida en la comunidad; de ellos, 13 545 (el 85 %) fueron estudiados para virus respiratorios y 6047 (el 45 %) tuvieron resultados

positivos (Figura 1). El adenovirus fue el virus respiratorio identificado con menor frecuencia durante todo el período estudiado, que representó el 4,4 % (265/6047) del total de los casos positivos (Figura 2).

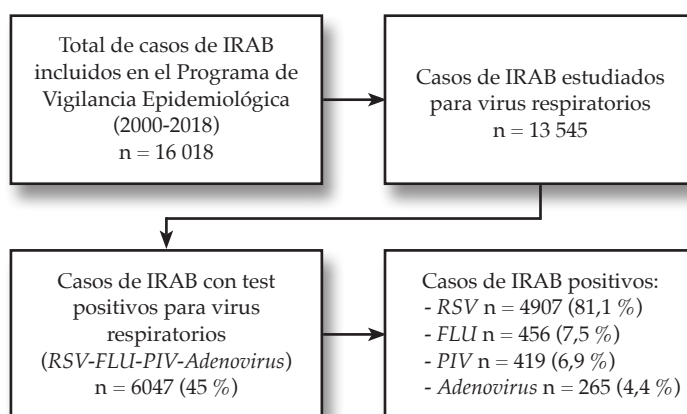
Estacionalidad

A lo largo de nuestra serie, se observó una tendencia anual en descenso de los casos de IRAB por adenovirus, con un pico máximo en el año 2003 (Figura 2). En cuanto a la estacionalidad, el virus circuló durante todo el año y mostró un pico de mayor incidencia en el mes de julio (Figura 3).

Descripción de los casos y factores asociados a la infección por adenovirus. Análisis univariado

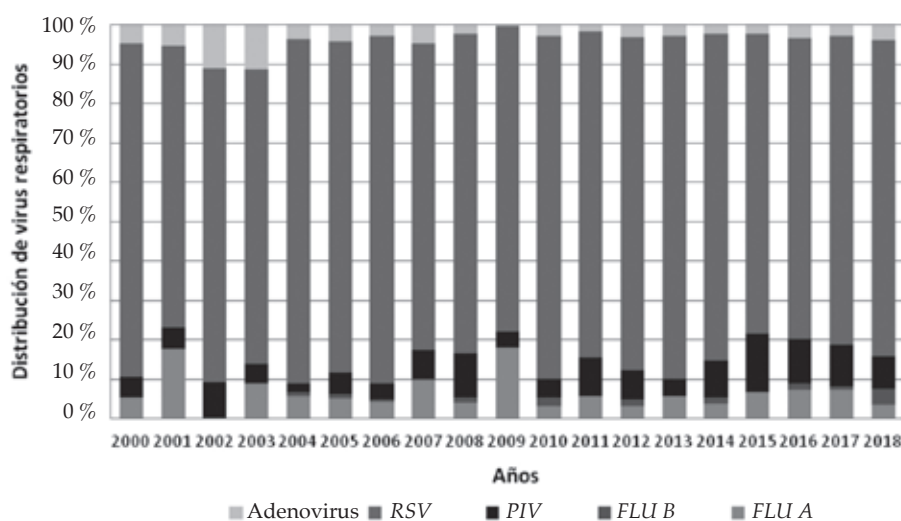
La mediana de edad de los casos fue de 11 meses (RIC: 6-20 meses). El 63,8 % fueron varones. La presentación clínica más frecuente fue neumonía (el 63 %). El 50 % de los casos tenía internaciones previas por causas respiratorias; el 15,6 % eran reingresos. El 58,3 % tenía comorbilidades: enfermedad respiratoria recurrente (el 80,5 %), enfermedad neurológica crónica (el 12,3 %), enfermedad cardíaca congénita (el 9,7 %). El 9,1 % tenía desnutrición;

FIGURA 1. Flujograma. Descripción general de la población de casos de infección respiratoria aguda baja incluidos



IRAB: infección respiratoria aguda baja; RSV: virus sincicial respiratorio; FLU: virus de la influenza; PIV: virus de la parainfluenza.

FIGURA 2. Distribución anual de virus respiratorios, 2000-2018



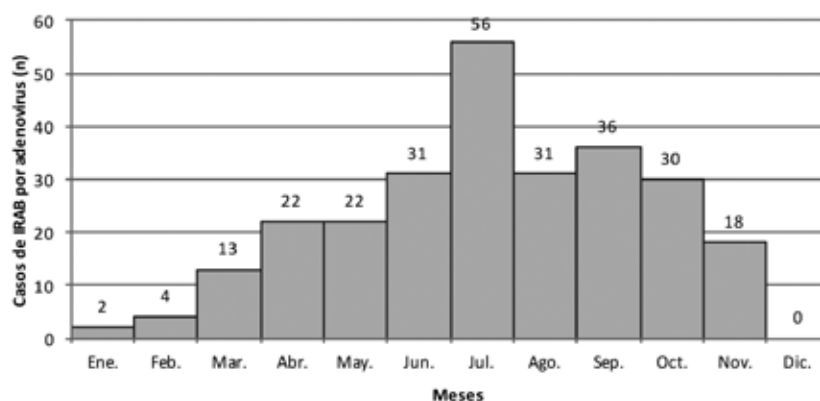
RSV: virus sincicial respiratorio; FLU: virus de la influenza; PIV: virus de la parainfluenza.

el 18,1 %, antecedente de prematurez, y el 3,8 %, inmunosupresión. Durante la internación, el 19,2 % tuvo requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM). El 44 % presentó complicaciones.

En la *Tabla 1*, se describen las características de los casos de IRAB por adenovirus en comparación con los casos de IRAB por otros virus respiratorios.

La letalidad fue del 7,7 % (20/260). La mediana de edad de los casos fallecidos fue de 12 meses (RIC: 6,5-22 meses) y 11/20 (el 55 %) tenían alguna comorbilidad. La letalidad por adenovirus fue significativamente mayor que la de los otros virus respiratorios (el 7,7 % vs. el 1,8 %; OR = 4,4; IC 95%: 2,6-7,1; $p < 0,001$) y no hubo diferencias significativas en la distribución anual de los casos fatales (*Figura 4*).

FIGURA 3. Patrón epidémico estacional de los casos de infección respiratoria aguda baja por adenovirus, 2000-2018



IRAB: infección respiratoria aguda baja.

TABLA 1. Características de los casos de infección respiratoria aguda baja por adenovirus en comparación con otros virus (virus sincicial respiratorio, influenza y parainfluenza)

		Adenovirus + (n = 265)	Adenovirus – (n = 5782)	p
Sexo (masculino)		63,8 %	56,2 %	0,014
Edad	Mediana (RIC)	11 (6-20)	7 (3-13)	< 0,01
	< 3 meses	3,8 %	18,2 %	< 0,01
	< 6 meses	18,1 %	40,2 %	< 0,01
	< 12 meses	50,6 %	70,8 %	< 0,01
	< 24 meses	83,1 %	89,9 %	< 0,01
Prematurez		18,1 %	14,9 %	0,16
Patología respiratoria perinatal		16,9 %	11,9 %	0,015
Inmunosupresión		3,8 %	2,3 %	0,12
Desnutrición		9,1 %	5,2 %	0,06
Reinternación		15,6 %	4,2 %	< 0,01
Internación previa por causa respiratoria		50,0 %	30,3 %	< 0,01
Neumonía como diagnóstico de ingreso		63,0 %	39,9 %	< 0,01
Comorbilidades (58,3 %)				
n = 154	Enfermedad respiratoria crónica	80,5 %	75,8 %	0,18
	Enfermedad neurológica crónica	12,3 %	10,8 %	0,55
	Cardiopatía congénita	9,7 %	13,8 %	0,15
Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica		19,2 %	8,4 %	< 0,01
Complicaciones (44 %)				
n = 117	CRIA	37,1 %	39,0 %	0,68
	Sepsis	17,2 %	16,3 %	0,81
Tiempo de internación (mediana en días; RIC)		9 (5-15)	7 (5-10)	< 0,1
Letalidad		7,7 %	1,8 %	< 0,01

CRIA: claudicación respiratoria inminente aguda; adenovirus +: IRAB por adenovirus; adenovirus -: IRAB por virus sincicial respiratorio, influenza o parainfluenza; RIC: rango intercuartílico.

Predictores independientes de infección por adenovirus. Análisis multivariado

Los siguientes fueron factores predictores independientes de infección por adenovirus: sexo masculino, edad mayor de 12 meses o igual, reinternación, internación previa por causas respiratorias y presentación clínica de neumonía (Tabla 2). El modelo calibró bien y fue evaluado con el test de Hosmer-Lemeshow ($p = 0,16$). También discriminó de manera aceptable, evaluado mediante la curva de característica operativa del receptor (*receiver operating characteristic; ROC*, por sus siglas en inglés), y presentó un área bajo la curva de 0,70.

DISCUSIÓN

La vigilancia epidemiológica activa de IRAB resulta esencial para detectar precozmente el ascenso estacional de casos en cualquier época del año, identificar los grupos poblacionales afectados, sus características y establecer la frecuencia y distribución de los agentes etiológicos involucrados.¹⁶ La IFI es el método diagnóstico de virus respiratorios (RSV, FLU, PIV, adenovirus) recomendado en la vigilancia de IRAB en la población pediátrica. Esta técnica es simple, rápida, de bajo costo y tiene una adecuada sensibilidad y especificidad, si bien, para adenovirus, es menor que para los otros

FIGURA 4. Distribución anual de casos y tasas de letalidad de infección respiratoria aguda baja por adenovirus

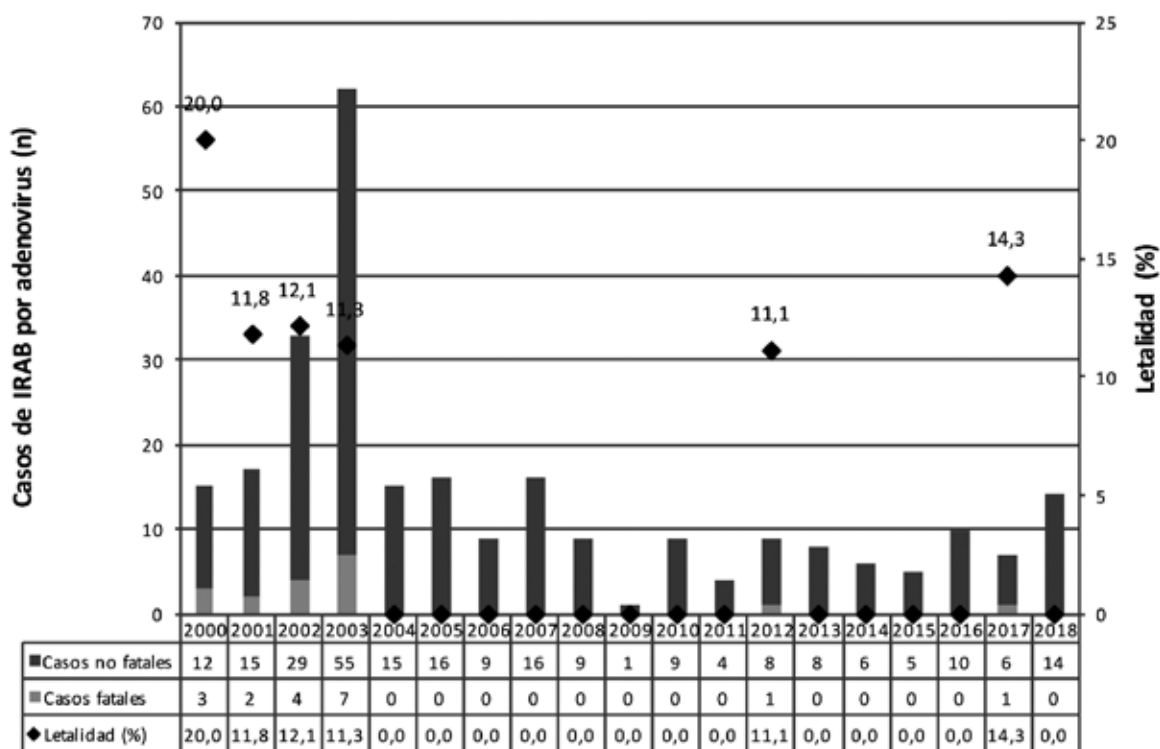


TABLA 2. Predictores independientes de infección por adenovirus. Análisis multivariado

Predictores independientes	OR	IC 95 %	P
Sexo (masculino)	1,39	1,07-1,81	0,013
Edad $\geq$ 12 meses	1,73	1,30-2,30	< 0,001
Reinternación por el mismo episodio	3,36	2,29-4,93	< 0,001
Internación previa por causa respiratoria	1,44	1,05-1,96	0,020
Presentación clínica de neumonía	2,04	1,55-2,67	< 0,001

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

virus respiratorios.¹⁸ Al respecto, cabe destacar que las infecciones por adenovirus más graves excretan mayores cantidades de virus, por lo que la sensibilidad de la IFI en estos casos se eleva al 70-80 %.¹⁹

En nuestra serie, el adenovirus fue un agente de baja prevalencia (el 4,3 %) entre los niños hospitalizados por IRAB, en forma semejante a otros estudios de la Argentina y Latinoamérica que describían prevalencias del 2 % al 8 % de las IRAB con IFI positiva.^{5,6,20-24} Sin embargo, en estudios en los cuales se utilizaron solo técnicas moleculares, que eran más sensibles para el diagnóstico de virus respiratorios, se registraron prevalencias más elevadas.²³⁻²⁹

El adenovirus circuló durante todo el año, como lo descrito en otros estudios,^{6,9-11,21-24,26,28-32} con picos de mayor incidencia en invierno, lo que coincidió con el aumento del número de casos de IRAB,^{20,30,32} a diferencia de otros trabajos que no presentaron patrones de estacionalidad definidos.^{14,21-23,25-28} En el año 2003, se observó una mayor incidencia de infección por adenovirus con una posterior tendencia al descenso. Si bien es importante considerar la tendencia secular de este agente viral, los programas de intervención de vacunación antigripal y neumocócica podrían explicar también esta reducción. Varios estudios han mostrado, en la población pediátrica, una disminución de la incidencia de neumonía asociada a infección viral tras la incorporación de la vacunación neumocócica.^{33,34}

Una amplia bibliografía describe el predominio de la infección respiratoria por adenovirus en los lactantes.^{14,20-22,25,27,30,32} En nuestra serie, la mitad de los pacientes eran menores de 12 meses, pero el mayor riesgo de infección en relación con los otros virus respiratorios lo tuvieron los niños mayores de 12 meses. Asimismo, los varones y los que tenían antecedente de internaciones por causas respiratorias o reinternaciones fueron los más afectados en forma significativa, como también lo describieron Pérez et al.³⁰

Un estudio previo realizado en nuestro Hospital de factores predictores de infección por virus de la influenza reveló que los pacientes con hospitalización previa por causas respiratorias eran más propensos a ser afectados por la gripe estacional. Asimismo, la reinternación del mismo episodio estaba asociada significativamente a esta infección.³¹ En el presente estudio, esta asociación fue aún mayor, es decir, la reinternación del mismo episodio fue 3,4 veces más probable que se tratara de una infección por adenovirus.

El porcentaje de prematuridad del 18 % fue similar al de estudios realizados en la región,^{25,32} así como también fue semejante el elevado porcentaje de pacientes con comorbilidades.^{25,30,32} La neumonía por adenovirus en niños pequeños puede ocasionar secuelas pulmonares, que incluyen bronquiectasias y bronquiolitis obliterante. En un metaanálisis de neumonía en niños menores de 5 años, la infección por adenovirus se asoció con el mayor riesgo (el 55 %) de secuelas a largo plazo en comparación con otras causas de neumonía.¹⁵ Si bien, en nuestro estudio, no se evaluaron secuelas posteriores al alta, se observaron indicadores de mayor gravedad de la infección por adenovirus, semejante a lo descrito en la literatura, como mayor proporción de la forma clínica de neumonía,^{12,14,20,25,27} requerimiento de ARM,^{21,25,30,32} días de internación^{21,30,32} y letalidad.

La tasa de letalidad de IRAB por adenovirus difiere en los distintos trabajos publicados en la región. Se ha estimado entre el 3,4 % y el 16,7 %, ^{14,25,30} dependiendo, entre otros factores, del serotipo (mayor para B7h). En nuestro estudio, no se realizó la investigación de serotipo que permitiera identificar si había existido una variante genética más virulenta en algún año.

Un estudio realizado por Barrero et al., en el período 1999-2010, en el HNRG, describió los serotipos adenovirus B7 y adenovirus B3 como los más prevalentes. La diversidad y patogenicidad de dichos serotipos se están estudiando actualmente.³⁵ La letalidad del adenovirus de casi el 8 % fue 4 veces mayor que la de los otros virus estudiados; la mediana de edad de los casos fallecidos fue de 12 meses y la mitad de ellos tenía alguna comorbilidad. Si bien el número de casos de adenovirus disminuyó en los últimos años, no hubo cambios significativos en las tasas de letalidad, diferente a lo observado por Machado et al. en Uruguay, que describen una disminución de la severidad de esta patología en comparación a estudios previos.³²

El presente estudio tiene como fortaleza su diseño metodológico, una vigilancia activa prospectiva basada en datos epidemiológicos sólidos, una muestra lo suficientemente grande como para permitir conclusiones significativas estadísticamente. Este modelo mostró buena calibración y capacidad discriminativa en la población. Como limitación, se realizó en un solo centro, un hospital de tercer nivel de atención, por lo que la complejidad de los pacientes incluidos hace que sea difícil extrapolar los resultados a la población general. La alta proporción de

comorbilidades en dichos paciente quizás sobreestima los síntomas y gravedad cuando se analizan las complicaciones.

CONCLUSIÓN

La infección por adenovirus mostró un patrón estacional epidémico con mayor incidencia en invierno, mayor riesgo en niños de 12 meses o más, varones, aquellos con antecedentes de internaciones por causas respiratorias, reinternaciones y neumonía como diagnóstico al ingresar. Estas condiciones deben llamar la atención del clínico al momento de la identificación de la IRAB por adenovirus en un niño hospitalizado.

Cabe destacar que, en nuestra serie, si bien el número de casos de adenovirus disminuyó en los últimos años, las características evolutivas y la gravedad de estas infecciones no se modificaron. El adenovirus presentó mayor letalidad que los otros virus estudiados. Es importante mantener una vigilancia permanente que permita diseñar las mejores estrategias de manejo clínico y epidemiológico de las infecciones causadas por este virus. ■

REFERENCIAS

- Nair H, Simoes EA, Rudan I, Gessner BD, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013; 381(9875):1380-90.
- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379(9832):2151-61.
- Ministerio de Salud de la Nación. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - Año 2017. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2018; Serie 5(61). [Acceso: 26 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2019/01/Serie5Nro61.pdf>.
- Bossio JC, Armando G. Mortalidad por enfermedades del sistema respiratorio en menores de 5 años. República Argentina, 1980-2014 Santa Fe: Ministerio de Salud, ANLIS; 2016. [Acceso: 29 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2016/04/Mortalidad-por-Enfermedades-Respiratorias-en-Menores-de-5-Anos-en-Argentina-1980-2014.docx>.
- Carballal G, Videla CM, Espinosa MA, Savy V, et al. Multicentered study of viral acute lower respiratory infections in children from four cities of Argentina, 1993-1994. *J Med Virol*. 2001; 64(2):167-74.
- Viegas M, Barrero PR, Maffey AF, Mistchenko AS. Respiratory viruses seasonality in children under five years of age in Buenos Aires, Argentina: a five-year analysis. *J Infect*. 2004; 49(3):222-8.
- Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Integrado de Vigilancia. 2018; SE6(439). [Acceso: 29 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_439.pdf.
- Kajon AE, Lamson DM, St George K. Emergence and re-emergence of respiratory adenoviruses in the United States. *Curr Opin Virol*. 2019; 34:63-9.
- American Academy of Pediatrics. Adenovirus infections. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. Págs.206-8.
- Flomenberg P, Kojaoghlanian T. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of adenovirus infection. UpToDate. [Acceso: 29 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-epidemiology-and-clinical-manifestations-of-adenovirus-infection>.
- Palomino M, Larrañaga C, Avendaño L. Contagio nosocomial por adenovirus respiratorio. *Acta Microbiol*. 1996; 7(1):17-20.
- Larrañaga C, Kajon A, Villagra, Avendaño LF. Adenovirus surveillance on children hospitalized for acute lower respiratory infections in Chile (1988-1996). *J Med Virol*. 2000; 60(3):342-6.
- Teper A, Kofman C, Maffey A, Vidaurreta S. Lung function in infant with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr*. 1999; 134(6):730-3.
- Carballal G, Videla C, Misirlian A, Requeijo PV, et al. Adenovirus type 7 associated with severe and fatal acute lower respiratory infections in Argentine children. *BMC Pediatr*. 2002; 2:6.
- Edmond K, Scott S, Korczak V, Ward C, et al. Long term sequelae from childhood pneumonia; systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(2):e31239.
- Ministerio de Salud del GCBA. Gerencia Operativa de Epidemiología. Subsecretaría de Planificación Sanitaria. Actualización en vigilancia de infecciones respiratorias agudas 2017. CABA. 9 de junio de 2017. [Acceso: 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/memorespiratorias_actualizacion_20170609.pdf.
- Gardner PS, McQuilin J. Viral diagnosis by immunofluorescence. *Lancet*. 1968; 1(7542):597-8.
- Portillo C, Cruz J. Implementación del método rápido de diagnóstico de virus por inmunofluorescencia en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas. *Arch Argent Pediatr*. 2000; 98(2):99-102.
- Avendaño LF. Infección respiratoria por adenovirus en pediatría: de ayer a hoy. *Neumol Pediatr*. 2019; 14(1):12-8.
- Lución MF, Juárez MdV, Viegas M, Castellano V, et al. Virus respiratorio sincicial: patrón clínico epidemiológico en niños internados en un hospital pediátrico durante los años 2000-2013. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(5):397-404.
- Herrera-Rodríguez D, De la Hoz F, Mariño C, Ramírez E, et al. Adenovirus en niños menores de cinco años. Patrones de circulación, características clínicas y epidemiológicas en Colombia, 1997-2003. *Rev Salud Pública*. 2007; 9(3):420-9.
- Straliotto S, Siquiera M, Muller R, Fischer G, et al. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002; 35(4):283-91.
- Moura E, Borges L, Souza L, Ribeiro D, et al. Estudo de infecções respiratórias agudas virais em crianças atendidas em um centro pediátrico em Salvador (BA). *J Bras Patol Med Lab*. 2003; 39(4):275-82.
- Pumariaga T, Savón C, Muné M, Cancio R, et al. Isolation and identification of adenovirus in hospitalised children under five years, with acute respiratory disease, in Havana, Cuba. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2000; 95(6):859-86.
- Ferone EA, Berezin EN, Durigon GS, Finelli C, et al. Clinical and epidemiological aspects related to the detection of adenovirus or respiratory syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2014; 90(1):42-9.
- Espínola EE, Russomando G, Basualdo W, Benítez DA, et al. Genetic diversity of human adenovirus in hospitalized children with severe acute lower respiratory infections in Paraguay. *J Clin Virol*. 2012; 53(4):367-9.

27. Thomazelli LM, Vieira S, Leal AL, Sousa TS, et al. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in southeast Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(5):422-8.
28. García-Corzo JR, Niederbacher-Velásquez J, González-Rugeles C, Rodríguez-Villamizar L, et al. Etiología y estacionalidad de las infecciones respiratorias virales en menores de cinco años en Bucaramanga, Colombia. *IATREIA*. 2017; 30(2):107-16.
29. Spemolla A, Pascale I, Pirez MC, Giachetto G, et al. Investigación de virus respiratorios en niños menores de dos años hospitalizados por infección respiratoria aguda baja. *Arch Pediatr Urug*. 2003; 74(3):176-81.
30. Pérez MJ, Kogan R, Maggi L, Mendoza C. Seguimiento clínico y factores de riesgo en niños con enfermedades respiratorias por adenovirus. *Rev Chil Pediatr*. 2007; 78(3):261-7.
31. Gentile Á, Lución MF, Del Valle Juárez M, Martínez AC, et al. Influenza virus: 16 years' experience of clinical epidemiologic patterns and associated infection factors in hospitalized children in Argentina. *PLoS One*. 2018; 13(3):e0195135.
32. Machado K, Dieguez MC, Artucio C, Olivera V, et al. Infecciones respiratorias agudas bajas por adenovirus en niños hospitalizados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell en el año 2008. *Arch Pediatr Urug*. 2013; 84(4):263-9.
33. Gentile Á, Del Valle Juárez M, Lución MF, Romanin VS, et al. Influencia de los virus respiratorios en la evaluación de la efectividad de la vacuna neumocócica de 13 serotipos en menores de 5 años: estudio de series temporales 2001-2013. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(4):310-6.
34. Madhi SA, Klugman KP, Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med*. 2004; 10(8):811-3.
35. Barrero PR, Valinotto LE, Tittarelli E, Mistchenko AS. Molecular typing of adenoviruses in pediatric respiratory infections in Buenos Aires, Argentina (1999-2010). *J Clin Virol*. 2012; 53:145-50.

Archivos hace 75 años



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

Clinical and epidemiological study of acute lower respiratory tract infections caused by adenovirus in hospitalized children. Nineteen years of active epidemiological surveillance

Julia Bakir, M.D.^a, María del V. Juárez, M.D.^a, María F. Lución, M.D.^a, María S. Areso, M.D.^a, Mariana Viegas, Biochemist^{b,c}, Alicia S. Mistchenko, M.D.^{b,d} and Ángela Gentile, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Acute lower respiratory tract infection (ALRTI) caused by adenovirus is a major cause of morbidity and mortality in children.

Objectives. To describe the clinical and epidemiological pattern and associated factors in hospitalized children.

Methods. Cross-sectional study in children admitted due to ALRTI to Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez," in the Autonomous City of Buenos Aires, between 2000 and 2018. Viral diagnosis was done by indirect immunofluorescence in nasopharyngeal secretions. The clinical and epidemiological characteristics of adenovirus infection were compared to other respiratory viruses (respiratory syncytial virus, influenza, and parainfluenza). A multiple logistic regression was done to identify independent predictors of infection.

Results. Out of 16 018 patients with ALRTI, 13 545 were tested for respiratory viruses; 6047 (45 %) had a positive result. Adenovirus was the least common agent (4.4 % [265] of cases); it tended towards a reduction over the study period (peak in 2003) and circulated throughout the year (peak in July). In total, 63.8 % of patients were males; median age: 11 months (interquartile range: 6-20). The most common clinical presentation was pneumonia (63 %). Prior admissions due to respiratory conditions were seen in 50 %; 15.6 % were readmissions; 58.3 % had comorbidities. Ventilatory support was required by 19.2 % and complications were recorded in 44 %. The fatality rate was 7.7 %. Adenovirus infection was associated with age $\geq$ 12 months, male sex, clinical presentation of pneumonia, prior admissions due to respiratory conditions, and readmissions.

Conclusions. Adenoviruses were less common than other respiratory viruses, although their morbidity and mortality were important.

Key words: acute lower respiratory tract infection, human adenovirus, pneumonia, pediatrics, epidemiology.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.193>

INTRODUCTION

Acute lower respiratory tract infections (ALRTIs) are the main cause of morbidity and mortality in children younger than 5 years, especially in low- and middle-income countries.^{1,2} In Argentina, respiratory diseases are the third cause of mortality in the first 5 years of life, after perinatal conditions and congenital malformations.³

A report on ALRTI mortality by the Health Statistics and Information Department (*Dirección de Estadística e Información en Salud*, DEIS) for the 1980-2014 period showed that the highest number of deaths occurred in the first months of life: 68 % of cases were recorded in infants younger than 4 months. A high percentage of these cases corresponded to viral infections in healthy children and patients with underlying conditions.⁴

The most common viruses associated with ALRTI include respiratory syncytial virus (RSV), type A and type B influenza viruses (FluA and FluB viruses), parainfluenza virus 1, 2, and 3 (PIV 1-3), and adenovirus.^{5,6} According to the 2018 report by the Laboratory-Based National Surveillance System (National Health Surveillance System [*Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud de Argentina*, SNVS]/Laboratory Surveillance System [*Sistema de Vigilancia Laboratorial*, SIVILA]), adenovirus accounted for 7.5 % (2032/27 129) of all positive respiratory specimens collected. In the first epidemiological weeks (EWs) of the year, adenovirus circulation together with PIV was proportionally higher than that of RSV and Flu, and they re-emerged at

- a. Division for the Promotion and Protection of Health, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez," Autonomous City of Buenos Aires.
- b. Laboratory of Virology, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez," Autonomous City of Buenos Aires.
- c. Investigator for the National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET).
- d. Scientific Research Council of the province of Buenos Aires.

E-mail address:
Julia Bakir M.D.:
jalude60@yahoo.com.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 9-5-2019
Accepted: 12-23-2019

To cite: Bakir J, Juárez MV, Lución MF, Areso MS, et al. Clinical and epidemiological study of acute lower respiratory tract infections caused by adenovirus in hospitalized children. Nineteen years of active epidemiological surveillance. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):193-201.

a higher rate once the RSV peak decreased.⁷

There are currently more than 85 types of adenovirus. Of them, 51 serotypes were identified by neutralization methods against surface antigens, whereas the most recent ones were identified by genetic analysis. Studies that date back to 1950 documented that species B (serotypes 3, 7, 14, 21, and 55), C (serotypes 1, 2, 5, and 6), and E (serotype 4) adenoviruses are associated with respiratory disease. Especially adenovirus B3 and adenovirus B7 are seen in children who require hospitalization.⁸

Adenovirus infections are distributed globally; they occur throughout the year^{9,10} and may cause nosocomial infection outbreaks with a secondary attack rate of up to 55 %.^{11,12} Adenoviruses that cause respiratory tract infections are spread through respiratory droplets or by contact with contaminated fomites. They may survive for long periods of time on environmental surfaces and cannot be deactivated by many disinfectants.^{9,10}

Most adenovirus respiratory infections are mild to moderate, benign, and self-limited; however, sometimes they may cause severe clinical conditions and have pulmonary sequelae.¹²⁻¹⁵ This study describes the clinical and epidemiological characteristics of patients hospitalized due to ALRTI caused by adenovirus at a children's hospital in order to establish infection-related factors and provide useful information for the development of future prevention or management strategies.

POPULATION AND METHODS

Study design

Prospective, analytical, and cross-sectional study on ALRTI cases in patients hospitalized at a children's hospital between 2000 and 2018.

Population

Analyzed data were obtained from the digital database of the ALRTI Epidemiological Surveillance Program of Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" (HNRG), in the Autonomous City of Buenos Aires, which has been continually working since 2000. The database was completed prospectively through an active epidemiological surveillance. Data were collected from interviews, case histories, and medical records of patients hospitalized at the clinical hospitalization ward and the intermediate and intensive care units of HNRG, who received follow-up since their admission until their discharge.

Inclusion criteria

The data of all patients hospitalized at HNRG due to ALRTI caused by RSV, Flu, PIV or adenovirus between 2000 and 2018 were included.

Exclusion criteria

The data of patients hospitalized for a reason other than an ALRTI who developed an ALRTI with viral rescue 48 hours after admission were excluded.

CLINICAL CASE DEFINITIONS

An ALRTI¹⁶ encompasses the following conditions:

1. Bronchiolitis: first wheezing episode associated with clinical evidence of viral infection in children younger than 2 years. It refers to an acute and diffuse lower airway inflammation of infectious origin, with small airway obstruction as the main clinical characteristic.
2. Pneumonia: acute infection of the lung parenchyma with clinical signs of invasion of the alveolar space.

Diagnostic method

Viral diagnosis was done by indirect immunofluorescence (IIF) with monoclonal antibodies (Light Diagnostics, Chemicon Int. Inc., USA) using nasopharyngeal secretions collected with a K-30 nasogastric tube¹⁷ in the first 48 hours after admission in children younger than 5 years and sent immediately to the hospital's Laboratory of Virology for analysis.

Sample size and selection

Patients were included by consecutive sampling over the 19-year study period, and the data of the total study universe were collected. A sample size of at least 10 events for each outcome measure was considered enough to be included in a multiple model.

Data collection

The following data were collected in an epidemiological card: date of admission, demographic data (age, sex, place of origin), clinical presentation (bronchiolitis; focal or multifocal pneumonia, or pneumonia with effusion), prior hospitalizations related to a respiratory disease, readmission due to the same event, perinatal respiratory disease (with oxygen therapy requirement), prematurity (gestational age of less than 37 weeks), comorbidities, presence of household members or close contact

with a probably viral acute respiratory disease (rhinorrhea, cough and/or fever), complications during hospitalization and course (discharge, transfer to a different facility, death), treatment, and length of stay. The following conditions were considered comorbidities: chronic or recurrent respiratory disease, malnutrition (deficit in one or more anthropometric indicators below -2 standard deviations), congenital heart disease, genetic disorders, neurological disorders, and immunosuppression (hemato-oncological disease, immunosuppressive therapy, primary or acquired immunodeficiency).

The presence of any of the following conditions was recorded as chronic or recurrent respiratory disease: recurrent obstructive bronchitis (ROB) or asthma, gastroesophageal reflux, cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, recurrent pneumonia, and recurrent laryngitis. ROB was defined as the occurrence of two or more bronchial obstruction episodes in a year. The following conditions were recorded as complications: otitis, pneumothorax, persistent atelectasis, sepsis, and respiratory failure.

Statistical analysis

For data analysis, a general description was done in the first place by estimating the mean and standard deviation or the median and interquartile range (IQR) for numerical outcome measures, based on their distribution. The proportion and its corresponding 95 % confidence interval (CI) were estimated for categorical outcome measures.

Initially, a univariate analysis was performed to identify significant associations between the occurrence of ALRTI by adenovirus and the different potentially predictor outcome measures. The association and differences were assessed using the *t* test for continuous data and implementing the central limit theorem (considering that all outcome measures had a normal distribution) and the χ^2 test with Yates' correction for proportions and categorical outcome measures. The Wilcoxon test was done to compare median age. The odds ratio (OR) with a 95 % CI was used as a measure of association.

A univariate analysis was done for each outcome measure in relation to the main outcome using a simple logistic regression. A multiple logistic regression model was developed afterwards to identify predictor outcome measures of infection or fatality. Outcome measures significantly associated

with the occurrence of ALRTI by adenovirus in the analysis of crude data ($p < 0.2$) and/or those considered clinically relevant were added one at a time; only those with a significant association with the studied event (Wald test) were maintained in the final model. The database was loaded into the Epi Info version 7 software, and the STATA/SE version 13 software was used for statistical analysis.

Ethical considerations

Patients' privacy rights were warranted in all cases based on the ethical principles for medical research involving human subjects established by the World Medical Association Declaration of Helsinki. The patient informed consent form was not applicable in this study because data were collected from a routine epidemiological surveillance activity in the setting of Argentine Law no. 15465/60. The study was approved by both the Ethics and Research Committees of HNRG. This study did not have any impact on human rights nor did it cause any harm to the environment, animals, or future generations.

RESULTS

General description of the population

In the 19-year study period, a total of 16 018 patients were hospitalized due to community acquired ALRTI; of them, 13 545 (85 %) were tested for respiratory viruses and 6047 (45 %) had a positive result (Figure 1). Adenovirus was the least frequently identified respiratory virus during the study period, accounting for 4.4 % (265/6047) of all positive cases (Figure 2).

Seasonality

Throughout our series, an annual tendency towards a reduction was observed in the number of ALRTI cases caused by adenovirus, with a maximum peak in 2003 (Figure 2). In relation to seasonality, adenovirus circulated throughout the year and its highest incidence peak was in July (Figure 3).

Description of cases and factors associated with adenovirus infection. Univariate analysis

Patients' median age was 11 months (IQR: 6-20 months), and 63.8 % were males. The most common clinical presentation was pneumonia (63 %). Also, 50 % of patients had been previously hospitalized due to respiratory conditions; 15.6 % corresponded to readmissions. Comorbidities were observed in 58.3 % of patients: recurrent

respiratory disease (80.5 %), chronic neurological disease (12.3 %), and congenital heart disease (9.7 %). In addition, 9.1 % had malnutrition, 18.1 %, a history of prematurity and 3.8 %, immunosuppression. During hospitalization, 19.2 % of patients required assisted mechanical ventilation (AMV). Complications occurred in 44 % of cases.

Table 1 describes the characteristics of ALRTI cases caused by adenovirus compared to other respiratory viruses.

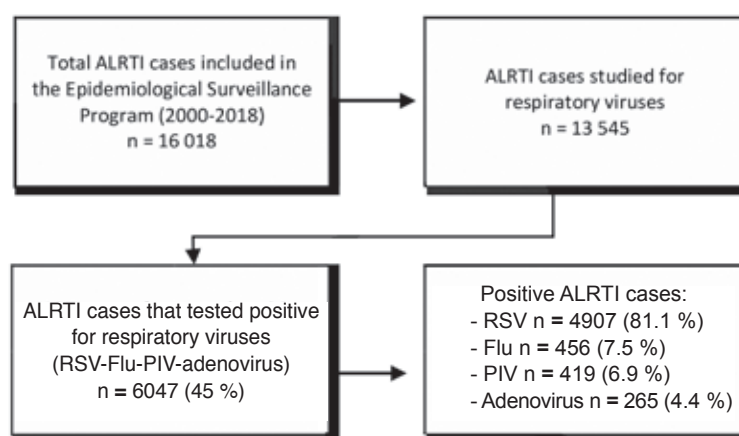
The fatality rate was 7.7 % (20/260). The median age of deceased patients was 12 months

(IQR: 6.5-22 months) and 11/20 (55 %) had a comorbidity. The adenovirus fatality rate was significantly higher than that of any of the other respiratory viruses (7.7 % versus 1.8 %; OR = 4.4; 95 % CI: 2.6-7.1; $p < 0.001$), and no significant differences were observed in the annual distribution of fatal cases (Figure 4).

Independent predictors of adenovirus infection. Multivariate analysis

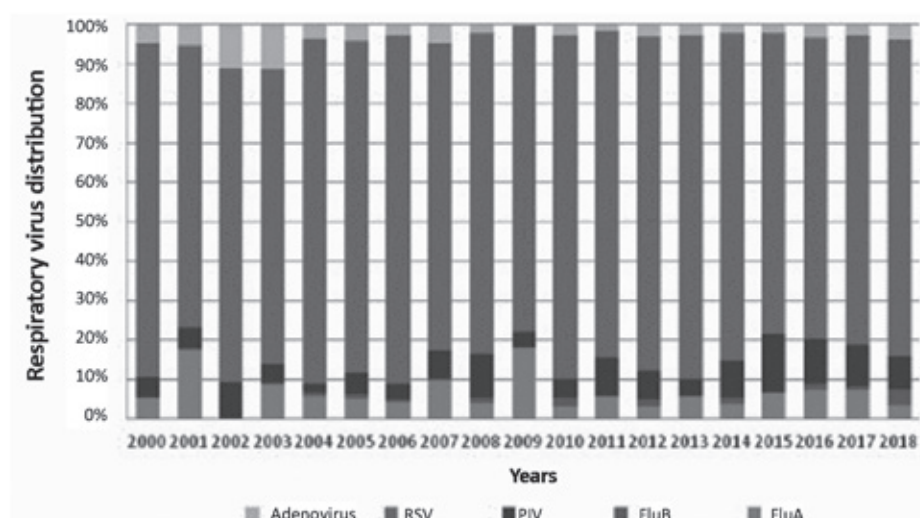
The following were independent predictors of adenovirus infection: male sex, age equal to or older than 12 months, readmission, prior

FIGURE 1. Flow chart. General description of the population of acute lower respiratory tract infection cases



ALRTI: acute lower respiratory tract infection; RSV: respiratory syncytial virus; Flu: influenza virus; PIV: parainfluenza virus.

FIGURE 2. Annual respiratory virus distribution, 2000-2018



RSV: respiratory syncytial virus; Flu: influenza virus; PIV: parainfluenza virus.

hospitalizations due to respiratory causes, and clinical presentation of pneumonia (Table 2). The model showed an adequate calibration and was assessed using the Hosmer-Lemeshow

test ($p = 0.16$). It also showed an acceptable discrimination as assessed by the receiver operating characteristic (ROC) curve, and the area under the curve was 0.70.

FIGURE 3. Seasonal epidemic pattern of acute lower respiratory tract infection cases caused by adenovirus, 2000-2018

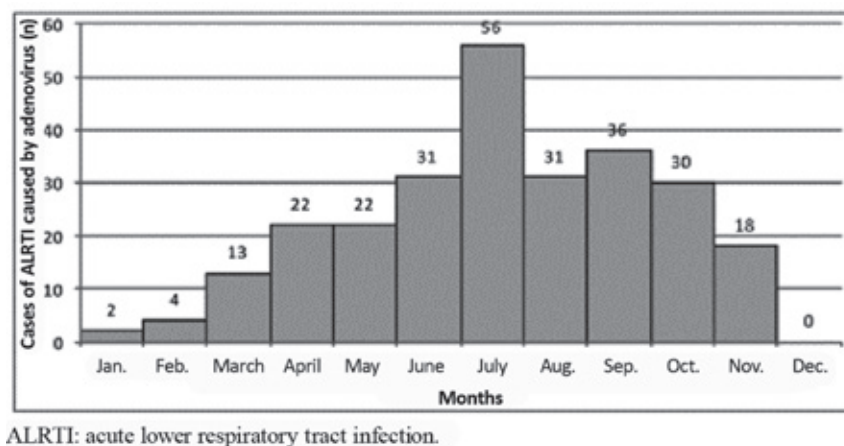


TABLE 1. Characteristics of acute lower respiratory tract infection cases caused by adenovirus compared to other viruses (respiratory syncytial virus, influenza, and parainfluenza)

		Adenovirus + (n = 265)	Adenovirus – (n = 5782)	p
Sex (male)		63.8 %	56.2 %	0.014
Age (months)	Median (IQR)	11 (6-20)	7 (3-13)	<0.01
	<3 months old	3.8 %	18.2 %	<0.01
	<6 months old	18.1 %	40.2 %	<0.01
	<12 months old	50.6 %	70.8 %	<0.01
	<24 months old	83.1 %	89.9 %	<0.01
Prematurity		18.1 %	14.9 %	0.16
Perinatal respiratory disease		16.9 %	11.9 %	0.015
	Immunosuppression	3.8 %	2.3 %	0.12
	Malnutrition	9.1 %	5.2 %	0.06
	Readmission	15.6 %	4.2 %	<0.01
Prior hospitalization due to respiratory causes		50.0 %	30.3 %	<0.01
Pneumonia as admission diagnosis		63.0 %	39.9 %	<0.01
Comorbidities (58.3 %)				
n = 154	Chronic respiratory disease	80.5 %	75.8 %	0.18
	Chronic neurological disease	12.3 %	10.8 %	0.55
	Congenital heart disease	9.7 %	13.8 %	0.15
Assisted mechanical ventilation requirement		19.2 %	8.4 %	<0.01
Complications (44 %)				
n = 117	IARF	37.1 %	39.0 %	0.68
	Sepsis	17.2 %	16.3 %	0.81
Length of stay (median days; IQR)		9 (5-15)	7 (5-10)	<0.1
	Fatality rate	7.7 %	1.8 %	<0.01

IARF: impending acute respiratory failure; adenovirus +: ALRTI caused by adenovirus; adenovirus -: ALRTI caused by respiratory syncytial virus, influenza or parainfluenza; IQR: interquartile range.

DISCUSSION

Active ALRTI epidemiological surveillance is critical to detect the seasonal increase in the number of cases in any season of the year in an early manner, identify affected population groups and their characteristics, and establish the frequency and distribution of involved etiologic agents.¹⁶ IIF is the recommended respiratory virus diagnostic method (RSV, Flu, PIV, adenovirus) in ALRTI surveillance in the pediatric population. This is a simple, quick, low-cost technique with an adequate sensitivity and specificity; however, for adenovirus, they are lower than for other respiratory viruses.¹⁸ In this regard, it is worth noting that more severe adenovirus infections secrete higher virus amounts, so IIF sensitivity in these cases goes up to 70-80 %.¹⁹

In our series, adenovirus was a low prevalence agent (4.3 %) among hospitalized children due to ALRTI, similar to what has been observed in other Argentine and Latin American studies that

described a 2-8 % prevalence among ALRTIs with positive IIF.^{5,6,20-24} However, in studies that used only molecular techniques, which were more sensitive for respiratory virus diagnosis, prevalence was higher.²³⁻²⁹

Adenovirus circulated throughout the year, as described in other studies,^{6,9-11,21-24,26,28-32} with higher incidence peaks during the winter, which was consistent with the increase in the number of ALRTI cases,^{20,30,32} unlike other studies that did not observe well defined seasonality patterns.^{14,21-23,25-28} In 2003, a higher incidence of adenovirus infection was observed, with a subsequent tendency towards a reduction. Although it is important to consider the secular trend of this viral agent, flu and pneumococcal vaccine intervention programs may also account for such reduction. Several studies have demonstrated, in the pediatric population, a decreased incidence in pneumonia associated with viral infection after the introduction of the pneumococcal vaccine.^{33,34}

FIGURE 4. Annual case distribution and fatality rates of acute lower respiratory tract infection cases caused by adenovirus

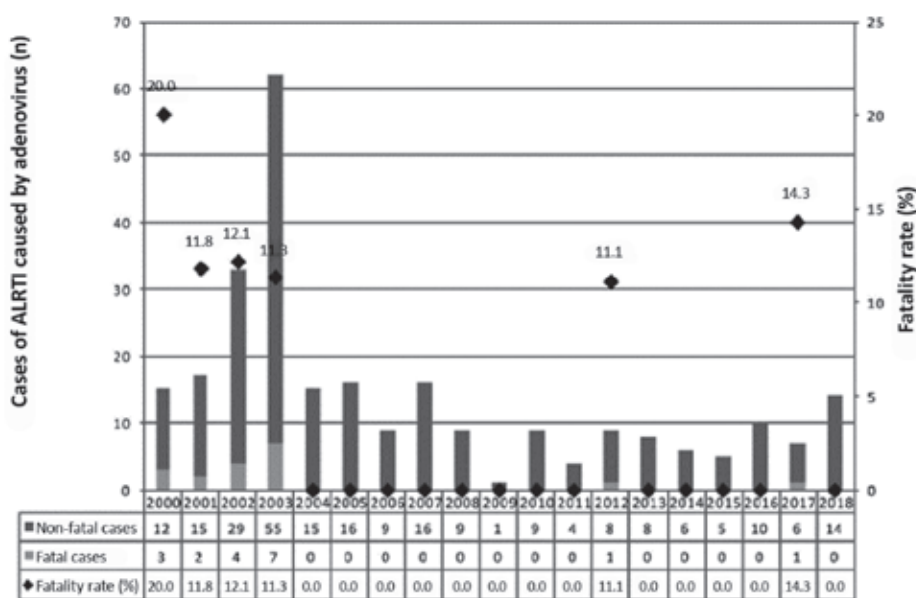


TABLE 2. Independent predictors of adenovirus infection. Multivariate analysis

Independent predictors	OR	95 % CI	P
Sex (male)	1.39	1.07-1.81	0.1013
Age ≥12 months	1.73	1.30-2.30	<0.001
Readmission due to the same event	3.36	2.29-4.93	<0.001
Prior hospitalization due to respiratory causes	1.44	1.05-1.96	0.020
Clinical presentation of pneumonia	2.04	1.55-2.67	<0.001

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Extensive bibliography describes the prevalence of respiratory adenovirus infection in infants.^{14,20-22,25,27,30,32} In our series, half of patients were younger than 12 months, but the higher risk for infection in relation to other respiratory viruses was observed in children older than 12 months. Likewise, male patients and those with a history of hospitalizations due to respiratory causes or readmissions were significantly more affected, as described also by Pérez et al.³⁰

A previous study conducted in our hospital on influenza infection predictors revealed that patients with prior hospitalization due to respiratory causes were more prone to be affected by seasonal flu. Likewise, readmission due to the same event was significantly associated with this infection.³¹ In this study, such association was even stronger, i.e., readmission due to the same event was 3.4 times more likely to be related to an adenovirus infection. The percentage of prematurity was 18 %, similar to that observed in other studies done in this region,^{25,32} and the high percentage of patients with comorbidities was also similar.^{25,30,32} Adenovirus pneumonia in young children may have pulmonary sequelae, including bronchiectasis and obliterative bronchiolitis. A meta-analysis of pneumonia in children younger than 5 years found an association between adenovirus infection and a higher risk (55 %) for long-term sequelae compared to other causes of pneumonia.¹⁵

Although our study did not assess sequelae occurring after discharge, greater severity indicators of adenovirus infection were observed, similar to what has been described in the bibliography, such as a higher proportion of pneumonia as a clinical presentation,^{12,14,20,25,27} AMV requirement,^{21,25,30,32} length of stay,^{21,30,32} and fatality.

The fatality rate for ALRTI caused by adenovirus varies among the different studies published in this region. It has been estimated to range between 3.4 % and 16.7 %, ^{14,25,30} depending, among other factors, on the serotype (higher for B7h). Our study did not analyze the serotype that would allow to identify if there was a more virulent genetic variant in any year.

A study carried out by Barrero et al., in the 1999-2010 period at HNRG described adenovirus serotypes B7 and B3 as the most prevalent ones. The diversity and pathogenicity of these serotypes are currently under study.³⁵ The fatality rate for adenovirus was almost 8 %, i.e., 4 times higher than that of other studied viruses; the median

age of deceased patients was 12 months, and half of them had a comorbidity. Although the number of adenovirus cases decreased in recent years, no significant changes were observed in the fatality rate, unlike what has been observed by Machado et al., in Uruguay, who described a lower adenovirus severity compared to previous studies.³²

The strengths of this study were its methodological design, an active, prospective surveillance based on solid epidemiological data, and a large enough sample that allowed to draw statistically significant conclusions. This model showed an adequate calibration and discrimination power in this population. A limitation was that the study was done in a single site, a tertiary care hospital, so the complexity of included patients makes it hard to extrapolate the results to the general population. The high proportion of comorbidities in these patients may have overestimated symptoms and severity when complications are analyzed.

CONCLUSION

Adenovirus infection showed an epidemic seasonal pattern with a higher incidence in the winter, a greater risk in children aged 12 months or older, males, patients with a history of prior hospitalizations due to respiratory causes, readmissions, and pneumonia as admission diagnosis. Clinicians should pay attention to these conditions when identifying ALRTI caused by adenovirus in hospitalized children.

It is worth noting that, in our series, although the number of adenovirus cases decreased in recent years, adenovirus evolutionary characteristics and severity have not changed. Its fatality rate was higher than for other studied viruses. It is important to maintain an ongoing surveillance that will allow to design better clinical and epidemiological management strategies for adenovirus infections. ■

REFERENCES

1. Nair H, Simoes EA, Rudan I, Gessner BD, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013; 381(9875):1380-90.
2. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379(9832):2151-61.
3. Ministerio de Salud de la Nación. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - Año 2017. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2018; Serie 5(61). [Accessed on: July

- 26th, 2019]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2019/01/Serie5Nro61.pdf>.
4. Bossio JC, Armando G. Mortalidad por enfermedades del sistema respiratorio en menores de 5 años. República Argentina, 1980–2014 Santa Fe: Ministerio de Salud, ANLIS; 2016. [Accessed on: May 29th, 2019]. Available at: <http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2016/04/Mortalidad-por-Enfermedades-Respiratorias-en-Menores-de-5-Anos-en-Argentina-1980-2014.docx>.
5. Carballal G, Videla CM, Espinosa MA, Savy V, et al. Multicentered study of viral acute lower respiratory infections in children from four cities of Argentina, 1993–1994. *J Med Virol*. 2001; 64(2):167–74.
6. Viegas M, Barrero PR, Maffey AF, Mistchenko AS. Respiratory viruses seasonality in children under five years of age in Buenos Aires, Argentina: a five-year analysis. *J Infect*. 2004; 49(3):222–8.
7. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Integrado de Vigilancia. 2018;SE6(439). [Accessed on: May 29th, 2019]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_439.pdf.
8. Kajon AE, Lamson DM, St George K. Emergence and re-emergence of respiratory adenoviruses in the United States. *Curr Opin Virol*. 2019; 34:63–9.
9. American Academy of Pediatrics. Adenovirus infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. Pages 206–8.
10. Flomenberg P, Kojaghlanian T. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of adenovirus infection. UpToDate. [Accessed on: March 29th, 2019]. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-epidemiology-and-clinical-manifestations-of-adenovirus-infection>.
11. Palomino M, Larrañaga C, Avendaño L. Contagio nosocomial por adenovirus respiratorio. *Acta Microbiol*. 1996; 7(1):17–20.
12. Larrañaga C, Kajon A, Villagra, Avendaño LF. Adenovirus surveillance on children hospitalized for acute lower respiratory infections in Chile (1988–1996). *J Med Virol*. 2000; 60(3):342–6.
13. Teper A, Kofman C, Maffey A, Vidaurreta S. Lung function in infant with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr*. 1999; 134(6):730–3.
14. Carballal G, Videla C, Misirlan A, Requeijo PV, et al. Adenovirus type 7 associated with severe and fatal acute lower respiratory infections in Argentine children. *BMC Pediatr*. 2002; 2:6.
15. Edmond K, Scott S, Korczak V, Ward C, et al. Long term sequelae from childhood pneumonia; systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(2):e31239.
16. Ministerio de Salud del GCBA. Gerencia Operativa de Epidemiología. Subsecretaría de Planificación Sanitaria. Actualización en vigilancia de infecciones respiratorias agudas 2017. CABA. 9 de junio de 2017. [Accessed on: Decemer 26th, 2019]. Available at: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/memorespiratorias_actualizacion_20170609.pdf.
17. Gardner PS, Mc Quilin J. Viral diagnosis by immunofluorescence. *Lancet*. 1968; 1(7542):597–8.
18. Portillo C, Cruz J. Implementación del método rápido de diagnóstico de virus por inmunofluorescencia en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas. *Arch Argent Pediatr*. 2000; 98(2):99–102.
19. Avendaño LF. Infección respiratoria por adenovirus en pediatría: de ayer a hoy. *Neumol Pediatr*. 2019; 14(1):12–8.
20. Lución MF, Juárez MdV, Viegas M, Castellano V, et al. Virus respiratorio sincicial: patrón clínico epidemiológico en niños internados en un hospital pediátrico durante los años 2000–2013. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(5):397–404.
21. Herrera-Rodríguez D, De la Hoz F, Mariño C, Ramírez E, et al. Adenovirus en niños menores de cinco años. Patrones de circulación, características clínicas y epidemiológicas en Colombia, 1997–2003. *Rev Salud Pública*. 2007; 9(3):420–9.
22. Straliootto S, Siquiera M, Muller R, Fischer G, et al. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002; 35(4):283–91.
23. Moura E, Borges L, Souza L, Ribeiro D, et al. Estudo de infecções respiratórias agudas virais em crianças atendidas em um centro pediátrico em Salvador (BA). *J Bras Patol Med Lab*. 2003; 39(4):275–82.
24. Pumariaga T, Savón C, Muné M, Cancio R, et al. Isolation and identification of adenovirus in hospitalised children under five years, with acute respiratory disease, in Havana, Cuba. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2000; 95(6):859–86.
25. Ferone EA, Berezin EN, Durigon GS, Finelli C, et al. Clinical and epidemiological aspects related to the detection of adenovirus or respiratory syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2014; 90(1):42–9.
26. Espínola EE, Russomando G, Basualdo W, Benítez DA, et al. Genetic diversity of human adenovirus in hospitalized children with severe acute lower respiratory infections in Paraguay. *J Clin Virol*. 2012; 53(4):367–9.
27. Thomazelli LM, Vieira S, Leal AL, Sousa TS, et al. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in southeast Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(5):422–8.
28. García-Corzo JR, Niederbacher-Velásquez J, González-Rugeles C, Rodríguez-Villamizar L, et al. Etiología y estacionalidad de las infecciones respiratorias virales en menores de cinco años en Bucaramanga, Colombia. *IATREIA*. 2017; 30(2):107–16.
29. Spremolla A, Pascale I, Pirez MC, Giachetto G, et al. Investigación de virus respiratorios en niños menores de dos años hospitalizados por infección respiratoria aguda baja. *Arch Pediatr Urug*. 2003; 74(3):176–81.
30. Pérez MJ, Kogan R, Maggi L, Mendoza C. Seguimiento clínico y factores de riesgo en niños con enfermedades respiratorias por adenovirus. *Rev Chil Pediatr*. 2007; 78(3):261–7.
31. Gentile Á, Lución MF, Del Valle Juárez M, Martínez AC, et al. Influenza virus: 16 years' experience of clinical epidemiologic patterns and associated infection factors in hospitalized children in Argentina. *PLoS One*. 2018; 13(3):e0195135.
32. Machado K, Dieguez MC, Artucio C, Olivera V, et al. Infecciones respiratorias agudas bajas por adenovirus en niños hospitalizados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell en el año 2008. *Arch Pediatr Urug*. 2013; 84(4):263–9.
33. Gentile Á, Del Valle Juárez M, Lución MF, Romanin VS, et al. Influencia de los virus respiratorios en la evaluación de la efectividad de la vacuna neumocócica de 13 serotipos en menores de 5 años: estudio de series temporales 2001–2013. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(4):310–6.
34. Madhi SA, Klugman KP, Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med*. 2004; 10(8):811–3.
35. Barrero PR, Valinotto LE, Tittarelli E, Mistchenko AS. Molecular typing of adenoviruses in pediatric respiratory infections in Buenos Aires, Argentina (1999–2010). *J Clin Virol*. 2012; 53:145–50.

Implementación de un pase estructurado de pacientes entre profesionales en una institución privada de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Implementation of a structured patient handoff between health care providers at a private facility in the Autonomous City of Buenos Aires

Dr. Cristian García Roig^a, Dra. María V. Viard^a, Dr. Ezequiel García Elorrio^b,
Dra. Inés Suárez Anzorena^b y Dr. Facundo Jorro Barón^b

Colaboradoras: Lic. Cecilia Veloso^a y Dra. Clara García Gibson

RESUMEN

Introducción. Las fallas en la comunicación son frecuentes en los pases de guardia entre médicos, lo que predispone a cometer errores. Hay escasas publicaciones en nuestro país sobre este tema. Por eso, nuestro objetivo fue corroborar el uso de un pase estructurado (*I-PASS*) utilizado en EE. UU. por la Dra. Starmer, con excelentes resultados, podría reducir la omisión de datos clave sin prolongar su duración en nuestro Servicio.

Población y métodos. El estudio se realizó en una institución privada de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires desde el 15 de junio de 2017 al 31 de marzo de 2018. El diseño fue cuasiexperimental, antes-después, no controlado. Se evaluaron los pases de guardia pre- y posintervención. La intervención incluyó la capacitación de los médicos en un pase estructurado cuya regla mnemotécnica era *I-PASS* (importancia de la enfermedad, resumen del paciente, lista de acciones, situaciones y planes de contingencia, síntesis por el receptor), entrenamiento en trabajo en equipo, pase escrito digitalizado, observaciones con devolución y simulación.

Resultados. Se realizaron 158 evaluaciones preintervención y 124 posintervención. La comparación pre- y posintervención mostró una mejoría significativa en la mayoría de los datos clave del pase de guardia. El tiempo empleado en el pase fue de 199 segundos (174-225) preintervención y 210 segundos (190-230) posintervención, $p=0,523$; además, se redujeron marcadamente las interrupciones.

Conclusión. La introducción del programa *I-PASS* redujo la omisión de datos clave sin prolongar la duración de los pases. Se lograron reducir las interrupciones.

Palabras clave: pase de guardia, seguridad del paciente, comunicación.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e234>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e234>

a. Sanatorio Mater Dei,
Ciudad Autónoma
de Buenos Aires.

b. Instituto de
Efectividad Clínica y
Sanitaria (IECS).

Correspondencia:

Dr. Cristian García Roig:
garciaroi@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 12-5-2019

Aceptado: 8-11-2019

INTRODUCCIÓN

La comunicación no es un fenómeno unidireccional (del emisor al receptor), sino un proceso de interacción. Este tiene un contexto en el cual se lleva a cabo y produce reacciones en ambos participantes. La comunicación humana incluye tres áreas interdependientes, la sintáctica (relativa a cómo se trasmite la información), la semántica (el significado) y la pragmática (cómo afecta la conducta).¹ En una o más áreas, puede haber errores. Un contexto inadecuado (distracciones, interrupciones) potencia la posibilidad de error.

Las fallas en la comunicación, que incluyen la omisión de datos críticos y la transferencia de información errónea, son frecuentes durante los pases entre médicos. Sumado a esto, la duración del horario de las guardias en algunos lugares de trabajo se ha reducido, por lo que el número de pases entre médicos se ha incrementado.^{2,3} Esta situación aumenta el riesgo de error en la comunicación.

Según *The Joint Commission* (TJC) de los EE. UU., dos de cada tres eventos centinela, aquellos que causan lesión grave o muerte, se deben a problemas de comunicación. En más de la mitad de los casos, los errores se producen durante el pase de guardia. Por esa razón, desde 2006, la TJC aboga por estandarizar la comunicación en los pases de guardia.^{4,5} Ese año, una encuesta nacional en los EE. UU. reveló tanto la escasez de pases estructurados como de entrenamiento formal de

Cómo citar: García Roig C, Viard MV, García Elorrio E, Suárez Anzorena I, Jorro Barón F. Implementación de un pase estructurado de pacientes entre profesionales en una institución privada de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e234-e240.

residentes en el tema.⁶

En consonancia con esta aspiración, Starmer y colaboradores crearon un pase estructurado con la mnemotecnía *I-PASS*. De este modo, lograron incluir los datos clave en forma estandarizada tanto para el pase escrito como para el verbal y ordenarlos según esta regla mnemotécnica. Además, este proyecto incluyó la capacitación en estrategias de comunicación y la consideración de

un ambiente protegido para evitar distracciones. Con la implementación de esta herramienta, que denominaron paquete *I-PASS*, como sus trabajos lo demuestran, lograron reducir el error médico en un 23 % y la tasa de eventos adversos prevenibles en un 30 % sin prolongar la duración del pase.^{7,8}

Hasta el presente, en nuestro país, faltan estudios que evalúen programas de mejora en los pases. Tomando en cuenta nuestro problema

FIGURA 1. Herramienta de evaluación de la calidad de los pases y transferencias

Evaluación (subraye la que corresponda):		
Traspaso (verbal) en sector: <u>GUARDIA</u>	<u>SALA DE PEDIATRÍA</u>	<u>TERAPIA PEDIÁTRICA (UTIP)</u>
Transferencia (registro escrito): ⁽¹⁾ <u>DE GUARDIA A SALA DE PEDIATRÍA</u>		<u>DE GUARDIA A UTIP</u>
¿Se utilizó la planilla de traspaso?:	Sí.	No.
Fecha:	Hora:	Duración del pase de este paciente (min y segundos):
Identificación del paciente con nombre y apellido más, al menos, 1 indicador (más edad, fecha de nacimiento, n.º de historia clínica, n.º de DNI):		
Sí.	No.	
¿Hubo distracciones o interrupciones durante el traspaso (llamadas telefónicas, conversación no relacionada con el traspaso, ingreso de personas no implicadas en el traspaso)?:		
Sí.	No.	

I: Gravedad de la enfermedad ("Illness severity")	SÍ	NO	NC
1. Se habla de la gravedad del paciente.	☐	☐	☐
P: Paciente resumido (se habla sobre lo siguiente)			
1. Diagnóstico.	☐	☐	☐
2. Antecedentes de enfermedad actual.	☐	☐	☐
3. Antecedentes.	☐	☐	☐
4. Eventos críticos, complicaciones.	☐	☐	☐
5. Vías, drenajes, tubos, otros dispositivos.	☐	☐	☐
6. Estado actual.	☐	☐	☐
7. Últimos exámenes clínicos.	☐	☐	☐
8. Lista de medicamentos.	☐	☐	☐
9. Fecha de admisión.	☐	☐	☐
A: Acciones requeridas por Guardia			
1. Se indican conductas para seguir.	☐	☐	☐
2. Se explicitan responsables de las conductas.	☐	☐	☐
S: Situación para monitorizar			
1. Se explican planes de contingencia.	☐	☐	☐
2. Se indican acciones requeridas ante la contingencia.	☐	☐	☐
S: Síntesis por el médico receptor			
1. El médico receptor realiza una adecuada síntesis del paciente.	☐	☐	☐

1. Las transferencias evaluadas serán solo de pacientes que se internen en Guardia antes del pase a piso/UTIP, NO de pacientes derivados de otra institución que ingresan directamente a piso/UTIP.

2. NC: no corresponde; significa que el paciente no requiere observación de ese ítem (ej.: paciente que no recibe plan de analgesia porque su patología no lo requiere o no tuvo que realizar ningún estudio diagnóstico durante el turno anterior).

de comunicación médica y los buenos resultados de la Dra. Starmer, se decidió utilizar el pase estructurado I-PASS en nuestra Unidad de Clínica Pediátrica de una institución privada de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA).

Nuestro objetivo fue determinar si la introducción de un pase de guardia estructurado en nuestro Servicio conducía a una reducción en la omisión de datos clave en el pase escrito, una mejora en el pase verbal y una disminución en el número de interrupciones y distracciones, sin cambios en el tiempo empleado.

MÉTODOS

El estudio se realizó en el Servicio de Clínica Pediátrica de una institución privada entre el 15 de junio de 2017 y el 31 de marzo de 2018. La

Unidad Pediátrica constaba de 20 camas. Contaba todos los días de la semana con tres médicos de 8 a 14 h, dos de 14 a 20 h y uno de 20 a 8 h. Los trasposos se desarrollaban a las 8, 14 y 20 horas todos los días de la semana. El pase se realizaba en una habitación de uso exclusivo para los médicos del Servicio.

El diseño del estudio fue cuasiexperimental, antes-después, no controlado. Se desarrolló en dos etapas. Las mediciones se hicieron basales (primera etapa) desde el 15/6/2017 al 7/8/2017 y posintervención (segunda etapa) del 8/8/2017 al 31/3/2018.

En la preintervención, se realizaron observaciones del pase verbal y escrito sin intervenir. Durante la observación, se utilizó una herramienta de verificación con 15 puntos

FIGURA 2. Pase pre-intervención

The image shows a handwritten medical chart titled "Pase pre-intervención". The chart is organized into sections with various fields for patient information and medical data. Key sections include:

- Paciente:** Name (partially obscured), Age (14), Sex (F).
- Vital Signs:** T (38.5), P (100), F (120), SpO2 (98%).
- Lab Results:** Hematocrito (38%), Hemoglobina (12 g/dL), Hematocrito (38%), Hemoglobina (12 g/dL).
- Clinical Observations:** "Paciente con fiebre, tos, y dificultad respiratoria. Se auscultan rales crepitantes en ambos pulmones. Se auscultan ruidos cardíacos normales." "Paciente con fiebre, tos, y dificultad respiratoria. Se auscultan rales crepitantes en ambos pulmones. Se auscultan ruidos cardíacos normales."
- Diagnosis:** "Infección respiratoria aguda." "Infección respiratoria aguda."
- Treatment:** "Acetaminofén 10 mg/kg." "Acetaminofén 10 mg/kg."
- Follow-up:** "Revisión en 24 horas." "Revisión en 24 horas."

The chart is filled with handwritten notes, including dates, times, and various medical abbreviations. There are several red and yellow highlights on the document, indicating specific areas of interest or concern.

clave. Se tomó de la usada en el trabajo original de implementación de *I-PASS* y fue traducida y evaluada para su aprobación por la Dra. Starmer. En esta planilla, se determinó si, en el pase oral y escrito, se incluían todos los aspectos que consideraba el *I-PASS*, además de la correcta identificación del paciente, si hubo distracciones o interrupciones y la duración del pase de cada enfermo (Figura 1).

Se observaron tres pases diarios durante una semana cada 15 días por dos meses. Se cubrieron todos los horarios de pase durante toda la semana. Se adjunta una imagen del pase escrito en la primera etapa (Figura 2).

La intervención consistió en un entrenamiento de la mnemotecnica *I-PASS*, que incluía cinco puntos en su desarrollo: *I* consideraba la gravedad de la enfermedad; *P* se refería al resumen del paciente, que incluía los problemas que presentaba y los planes para abordarlos; *A* detallaba el listado de acciones que el emisor pretendía que el receptor hiciera durante su guardia; la primera *S* se relacionaba con las contingencias que pudieran ocurrir, y la segunda *S* se refería a la síntesis que hacía el receptor de lo que había entendido. Además, se realizaron un *workshop* introductorio, un ateneo central en la Institución, un juego de roles de simulación que contenía *I-PASS*, la mejora del pase escrito a través de su digitalización, una campaña publicitaria (cartelería visible y un video que

contenía los puntos clave de *I-PASS*) y una observación con devolución orientada a la mejora del proceso del pase de guardia. También se tomaron medidas para evitar las interrupciones o distracciones, como no usar el teléfono durante el pase y carteles para no interrumpirlo (Figura 3). Parte del entrenamiento fue asistido por la Dra. Amy Starmer, investigadora principal del proyecto *I-PASS* en EE. UU.

Los elementos que se consideraron clave para evaluar fueron los siguientes, de acuerdo con lo incluido en el instrumento de observación (Figura 1):

Identificación correcta del paciente: nombre y apellido, documento, edad, número de historia clínica, fecha de ingreso. Se consideró correcta si había dos de ellos presentes independientemente del número de cama.

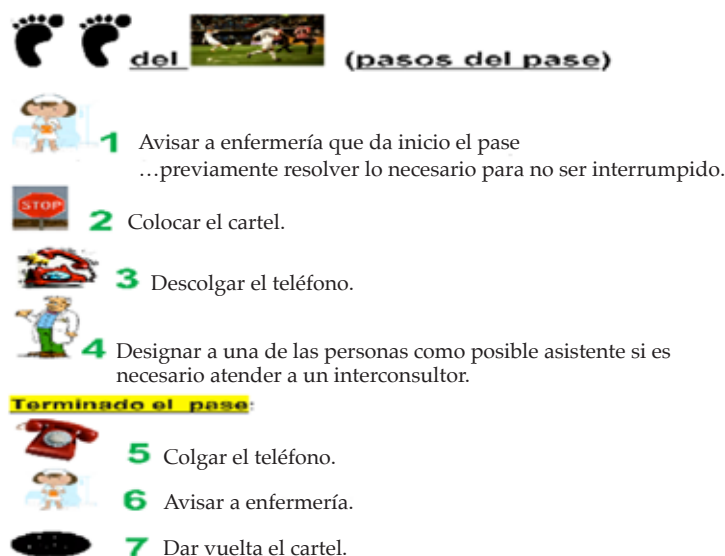
Gravedad (*I* del *I-PASS*): se debía aclarar, en el pase, si el paciente estaba estable, de control o inestable.

Resumen (*P* del *I-PASS*): debía incluir el diagnóstico, la fecha de admisión, la enfermedad actual, los antecedentes, los eventos críticos y las complicaciones, las vías, los drenajes, los tubos, otros dispositivos, el estado actual, los últimos exámenes clínicos, la lista de medicamentos.

Acción (*A* del *I-PASS*): debía incluir las conductas por seguir y los responsables de ellas.

Situación (*S* del *I-PASS*): debía incluir los planes de contingencias (qué cosas podrían

FIGURA 3. Pasos del pase



ocurrir) y las acciones requeridas para enfrentarlas (qué hacer o a quién consultar).

Síntesis del receptor (segunda S del I-PASS): el que recibía el pase realizaba una adecuada síntesis del paciente.

Se contabilizaron las distracciones o interrupciones y, además, la duración del pase de cada paciente (en segundos). Para mejorar el pase escrito, se creó una planilla con los puntos del I-PASS para completar para cada paciente (Figura 4).

Análisis estadístico

Los datos fueron recogidos en una base de datos de Excel. Las variables continuas se calcularon como medias y desvíos estándares o mediana y rango intercuartílico según su

distribución. Las variables categóricas se calcularon como número y porcentaje. Se utilizaron, para la comparación de las variables continuas, el test de *t* de Student no pareado en variables paramétricas y el test de U de Mann-Whitney en no paramétricas, y el test de χ^2 para la comparación de las variables categóricas. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Los datos fueron analizados con el programa Stata/IC 13.0 for Mac (StataCorp LP).

Consideraciones éticas

El Comité de Ética Institucional aprobó el estudio y recomendó su implementación para la capacitación de todos los profesionales de la Institución.

FIGURA 4. Hoja para el pase escrito

I-PASS traspaso escrito		N.º de cama	
Fecha:		Pediatra de cabecera:	
Sticker		Diagnóstico	
I	Gravedad de la enfermedad E C I		Peso: Balance
	Resumen del paciente		
P			
A	Lista de acciones	Lista de medicación	
S	Monitoreo situacional/ contingencias	Ítems opcionales	
S	Síntesis del receptor/comentarios		

RESULTADOS

Se hicieron 158 evaluaciones preintervención y 124 posintervención. La comparación mostró una mejoría significativa en los siguientes datos: identificación del paciente, importancia de la enfermedad, antecedentes personales, medicación, fecha de admisión, situaciones y planes de contingencia y síntesis del receptor. Como excepción, se observó que, en el resumen de la enfermedad del paciente, hubo un buen cumplimiento en ambos períodos.

No se observaron diferencias en la duración del pase entre la etapa preintervención, 199 segundos (174; 225), y la etapa posintervención, 210 segundos (190; 230), $p = 0,523$. Se logró una disminución significativa en las interrupciones del pase de guardia del 41 % al 14 % (Tabla 1).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio pudo demostrar una franca mejoría en los pases entre profesionales médicos de un servicio de pediatría a partir de la implementación del pase estructurado *I-PASS*. La intervención permitió mejorar la transmisión de datos clave del pase, tanto del verbal como del escrito. Se verificó un cumplimiento superior al 70 % en todos los aspectos relacionados con el pase de guardia, con una clara disminución en las interrupciones y sin cambios en el tiempo empleado por paciente para transferir la información.

Las medidas para evitar las interrupciones durante el traspaso resultaron de gran utilidad. El crear un escenario acorde permitió jerarquizar el pase y devolverle la importancia en la transmisión no solamente de información, sino también de la responsabilidad al receptor. Esta mejora coincidió con lo observado por la Dra. Starmer en dos unidades del Children's Hospital of Boston,⁷ donde el silencio y el ambiente privado mejoraron el pase verbal.

El hincapié en una identificación correcta del paciente permite evitar los errores habituales derivados del uso del número de la cama o del diagnóstico y/o del nombre o apellido aisladamente.⁹ Expresar la gravedad del paciente al inicio de la transferencia permite lograr un modelo mental común. En el resumen del paciente, se aclararon mejor sus antecedentes personales, la fecha de admisión y el listado de medicamentos, que le permitía al receptor una visión más integral. El resto de los ítems tuvieron un muy buen desempeño en ambas etapas. Como observación para destacar, se notó una excesiva carga de datos de exámenes complementarios en desmedro de la discusión sobre estrategias de diagnóstico o tratamiento.

Se logró también estructurar un detalle de las acciones o conductas para que desarrollara el receptor del pase. El uso de listas de verificación o *checklists* ha demostrado su utilidad en el campo de la aviación, de la arquitectura, de la

TABLA 1. Resultados comparativos de la observación del pase en cada una de las etapas del estudio

	Preintervención (n = 158)	Posintervención (n = 124)	p
Tiempo	199 (174; 225)	210 (190; 230)	0,523
Identificación	58,8 %	85,7 %	< 0,0001
Interrupción	45 %	15,8 %	< 0,0001
Importancia de la enfermedad	64,4 %	91,8 %	< 0,0001
Diagnóstico	92,8 %	97,6 %	0,067
Enfermedad actual	81,2 %	92,1 %	0,009
Antecedentes personales	59,8 %	83,6 %	< 0,0001
Complicación	70,1 %	81,8 %	0,028
Vías/drenajes	75,9 %	82,8 %	0,174
Estado actual	98,7 %	100 %	0,198
Exámenes	79,7 %	89,4 %	0,03
Medicación	77,2 %	97,6 %	< 0,0001
Fecha de admisión	64,6 %	94,3 %	< 0,0001
Conducta	80,5 %	96 %	< 0,0001
Responsable	63,4 %	87,2 %	< 0,0001
Situaciones de contingencia	51,7 %	81,7 %	< 0,0001
Planes de contingencia	47,9 %	80,9 %	< 0,0001
Síntesis	32,2 %	73,5 %	< 0,0001

economía y de la medicina. Reduce el error y potencia la integración como equipo entre los participantes.^{10,11}

De forma similar a la descripción original de Starmer y col., la implementación del *I-PASS* no significó un aumento en la duración del pase. Se verificó un cumplimiento global de la mnemotecnica cercano al 70 %, similar al estudio original.⁸

Se pudo lograr también la implementación de un pase escrito digitalizado. Esto permitió evitar errores por falta de legibilidad y, además, disminuyó los eventos adversos, mejoró el contenido de la información y facilitó las actualizaciones.¹²

Una de las fortalezas del estudio fue que se hicieron observaciones todos los días y en los diferentes horarios de pase. Además, se logró incorporar a la práctica diaria el uso del *I-PASS* en todos los trasposos. La debilidad de nuestro estudio fue la falta de determinación de errores y eventos adversos atribuibles a un mal pase de información y responsabilidad. Si bien el estudio se realizó en un único centro y del área pediátrica, cumplió con la intención de carácter piloto para lograr la adaptación de instrumentos y estimar los tamaños de efecto en nuestro ámbito.

En conclusión, pudo adaptarse la herramienta *I-PASS* al idioma español y ponerla en uso en una institución, lo que mostró mejoras en el proceso de comunicación del pase de pacientes, sin cambios en el tiempo empleado. Se necesitan experiencias a mayor escala para poder extender su uso, pero estos resultados son muy promisorios en pos de la seguridad del paciente en nuestro país. ■

REFERENCIAS

1. Watzlawick P, Bavelas JB, Jackson DD. Marco de Referencia. En: Watzlawick P, Bavelas JB, Jackson DD. *Teoría de la comunicación humana*. Barcelona: Herder; 2015. Págs. 21-48.
2. Nasca TJ, Day SH, Amis ES, ACGME Duty Hour Task Force. The new recommendations on duty hours from the ACGME Task Force. *N Engl J Med*. 2010; 363(2):e3.
3. DeRienzo CM, Frush K, Barfield ME, Gopwani PR, et al. Handoffs in the era of duty hours reform: a focused review and strategy to address changes in the Accreditation Council for Graduate Medical Education Common Program Requirements. *Acad Med*. 2012; 87(4):403-10.
4. The Joint Commission. Goal 2: Improve the effectiveness of communication among caregivers. In Improving America's Hospital. The Joint Commission's Annual Report on Quality and Safety 2007. November 2007:34-5. [Acceso: 21 de noviembre de 2016]. Disponible en: https://www.jointcommission.org/assets/1/6/2007_Annual_Report.pdf.
5. Fryman C, Hamo C, Raghavan S, Goolsarran N. A Quality Improvement Approach to Standardization and Sustainability of the Hand-off Process. *BMJ Qual Improv Rep*. 2017; 6(1):u222156.w8291.
6. Horwitz LI, Krumholz HM, Green ML, Huot SJ. Transfers of Patient Care Between House Staff on Internal Medicine Wards: a national survey. *Arch Intern Med*. 2006; 166(11):1173-7.
7. Starmer AJ, Sectish TC, Simon DW, Keohane C, et al. Rates of medical errors and preventable adverse events among hospitalized children following implementation of a resident handoff bundle. *JAMA*. 2013; 310(21):2262-70.
8. Starmer AJ, Spector ND, Srivastava R, West DC, et al. Changes in Medical Errors after Implementation of a Handoff Program. *N Engl J Med*. 2014; 371(19):1803-12.
9. Centro Colaborador de la OMS sobre Soluciones para la Seguridad del Paciente: Ayuda de memoria. 2007. [Internet]. [Acceso: 9 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PatientSolutionsSPANISH.pdf?ua=1> www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25372088.
10. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, et al. A Surgical Safety Checklist to Reduce Morbidity and Mortality in a Global Population. *N Engl J Med*. 2009; 360(5):491-9.
11. Gawande AA. *The Checklist Manifesto: How to Get Things Right*. New York: Metropolitan Books; 2009.
12. Gakhar B, Spencer AL. Using direct observation, formal evaluation, and an interactive curriculum to improve the sign-out practices of internal medicine interns. *Acad Med*. 2010; 85(7):1182-8.

Implementation of a structured patient handoff between health care providers at a private facility in the Autonomous City of Buenos Aires

Cristian García Roig, M.D.^a, María V. Viard, M.D.^a, Ezequiel García Elorrio, M.D.^b,
Inés Suárez Anzorena, M.D.^b and Facundo Jorro Barón, M.D.^b

Collaborators: Cecilia Veloso, B.S.^a and Clara García Gibson, M.D.

ABSTRACT

Introduction. Failures in communication are common during patient handoffs between physicians, which predisposes to errors. Few articles have been published on this topic in Argentina. For this reason, our objective was to confirm whether using a structured handoff (I-PASS), which has been successfully used in the USA by Doctor Starmer, may reduce the omission of key data without prolonging its duration at our department.

Population and methods. The study was conducted at a private facility in the Autonomous City of Buenos Aires between June 15th, 2017 and March 31st, 2018. It had a quasi-experimental, uncontrolled, before-and-after design. Pre- and post-intervention handoffs were assessed. The intervention included training physicians on how to use a structured handoff mnemonic (I-PASS: illness severity, patient summary, action list, situation awareness and contingency planning, synthesis by receiver), training on team work, written computerized handoff document, feedback observations, and simulation.

Results. A total of 158 and 124 pre- and post-intervention assessments were done respectively. The pre- and post-intervention comparison showed a significant improvement in most of the handoff key points. The time used for the handoff was 199 seconds (174-225) before the intervention and 210 seconds (190-230) after the intervention, $p = 0.523$; interruptions also decreased significantly.

Conclusion. Introducing the I-PASS program reduced key data omission without prolonging handoffs. Interruptions were also reduced.

Key words: patient handoff, patient safety, communication.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e234>

To cite: García Roig C, Viard MV, García Elorrio E, Suárez Anzorena I, Jorro Barón F. Implementation of a structured patient handoff between health care providers at a private facility in the Autonomous City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(3):e234-e240.

- a. Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires, Argentina.
- b. Institute for Clinical and Health Care Effectiveness (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, IECS).

E-mail address:
Cristian García Roig, M.D.:
garciaroi@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 5-12-2019
Accepted: 11-8-2019

INTRODUCTION

Communication is not a unidirectional phenomenon (from the sender to the receiver) but an interactive process in a context, with reactions in and from both participants. Human communication includes three interdependent areas: syntax (how information is conveyed), semantics (meaning), and pragmatics (the effect on behavior).¹ Errors may occur in one or more areas. An inadequate context (distractions, interruptions) promotes the potential for errors.

Failures in communication, including critical data omission and transfer of misinformation, are common during handoffs between physicians. In addition, since the length of shifts at some emergency departments has been reduced, the number of handoffs between physicians has increased.^{2,3} This situation entails a greater risk for errors in communication.

According to The Joint Commission (TJC) in the United States, two out of three sentinel events, i.e., those causing a severe injury or death, result from communication problems. In more than half of cases, errors take place during patient handoffs. For this reason, since 2006, TJC has advocated to standardize communication during handoffs.^{4,5} That year, a national survey conducted in the United States revealed the scarcity of both structured handoffs and formal training on this topic among residents.⁶

Consistent with such advocacy, Starmer et al., created a structured handoff based on the I-PASS

mnemonic. This way, they managed to include key, standardized data in both the written handoff document and the verbal handoff based on this mnemonic. Their project also included providing training on communication

strategies and considering a protected setting to avoid distractions. As shown in their work, the implementation of this tool, known as the I-PASS bundle, helped to reduce medical errors by 23 % and the rate of preventable adverse events

FIGURE 1. *Quality assessment tool for patient handoffs and transfers*

Assessment (underline as applicable):

Handoff (verbal) in the area: ER PEDIATRIC WARD PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT (PICU)
 Transfer (written document):⁽¹⁾ FROM ER TO PEDIATRIC WARD FROM ER TO PICU

Did you use the handoff form?: Yes. No.

Date: Time: Duration of handoff for this patient (minutes and seconds):

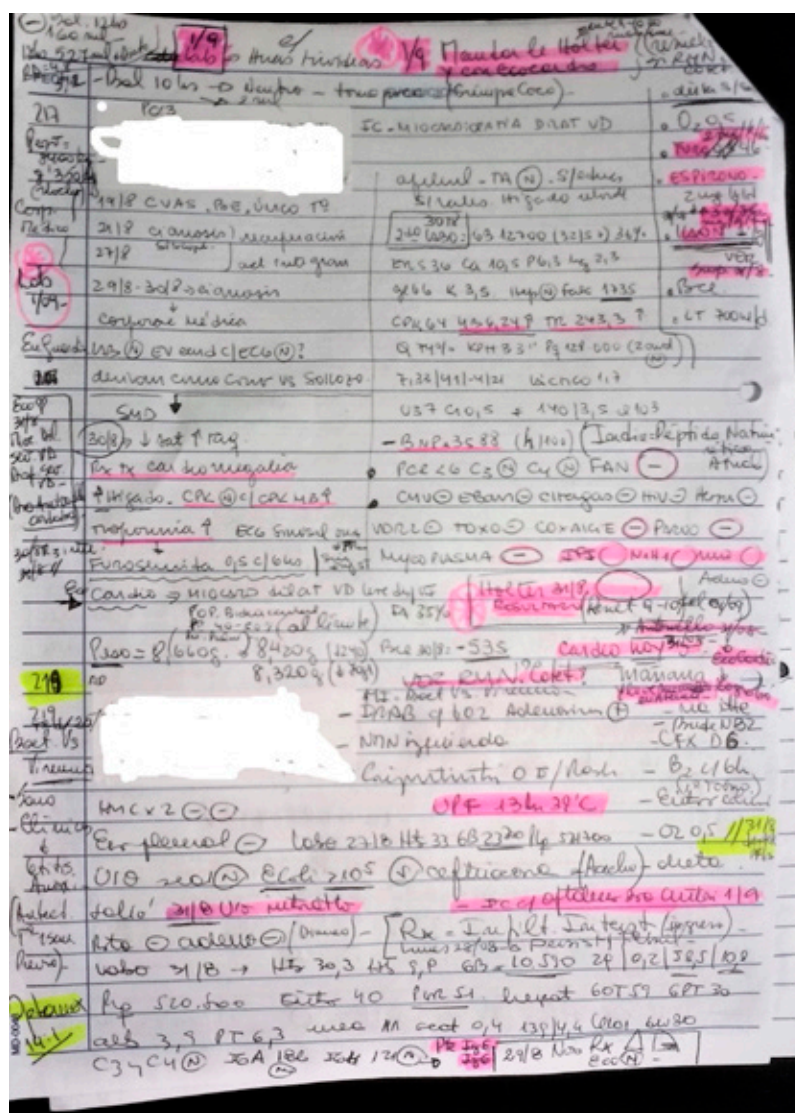
Patient identification with **first and last names** plus at least 1 indicator (age, date of birth, medical record number, ID number): Yes. No.

Was there any distraction or interruption during the handoff (phone calls, conversation about something not related to the handoff, people not involved in the handoff entering the area)?: Yes. No.

I: Illness severity	YES	NO	NA
1. Patient's severity is discussed	☐	☐	☐
P: Patient summary (the following is discussed)			
1. Diagnosis	☐	☐	☐
2. Background of current condition	☐	☐	☐
3. History	☐	☐	☐
4. Critical events, complications	☐	☐	☐
5. Lines, drainages, tubes, other devices	☐	☐	☐
6. Current status	☐	☐	☐
7. Most recent clinical examinations	☐	☐	☐
8. Medication list	☐	☐	☐
9. Date of admission	☐	☐	☐
A: Actions required during shift			
1. The behaviors to be followed are indicated.	☐	☐	☐
2. The parties responsible for such behaviors are explicitly indicated.	☐	☐	☐
S: Situation to be monitored			
1. Contingency planning is explained.	☐	☐	☐
2. The actions required for contingency are indicated.	☐	☐	☐
S: Synthesis by receiving physician			
1. The receiving physician provides an adequate synthesis of the patient.	☐	☐	☐

1. Transfers will only be assessed if corresponding to patients admitted to the Emergency Department before the transfer to a ward/PICU, NOT in the case of patients transferred from another facility directly to the ward/PICU.

2. NA: not applicable; it means that the patient does not require the assessment of this item (e.g., a patient who is not on an analgesic regimen because their condition does not require it or who did not undergo any diagnostic test during the previous shift).



stage), from 8/8/2017 to 3/31/2018.

Before the intervention, the verbal and written handoffs were observed without interfering. A verification tool consisting of 15 key points was used during the observation. The tool originally implemented in the I-PASS study was translated and assessed for its approval by Starmer. The form was used to determine whether the verbal and written handoffs covered all the aspects considered by I-PASS, in addition to an adequate patient identification, the presence of distractions or interruptions, and the duration of each handoff (Figure 1).

Three handoffs were observed per day for a week, every 15 days, over a period of 2 months. Each scheduled handoff was observed during the entire week. Here we attach a picture of a written handoff before the intervention (Figure 2).

The intervention consisted in providing training on the I-PASS mnemonic, which included five steps: *I* considered the illness severity; *P* referred to the patient summary, including any current problem and the plans to manage it; *A* provided a list of actions that the sender intended the receiver to do during their shift; the first *S* was related to any situation and contingency that may occur; and the second *S* referred to the synthesis made by the receiver of what they had understood. In addition, an introductory workshop, a grand round at the facility, role playing simulations with I-PASS, a written computerized handoff document

for improvement purposes, and an advertising campaign (visible posters and a video on the five I-PASS key points) were carried out, and feedback was provided to improve the handoff process. Measures to prevent interruptions or distractions were taken, such as not using the phone during the handoff and signs indicating that the process should not be interrupted (Figure 3). Part of the training was guided by Doctor Starmer, the principal investigator of the I-PASS project in the United States.

The following items were considered key for assessment, based on the observation tool (Figure 1):

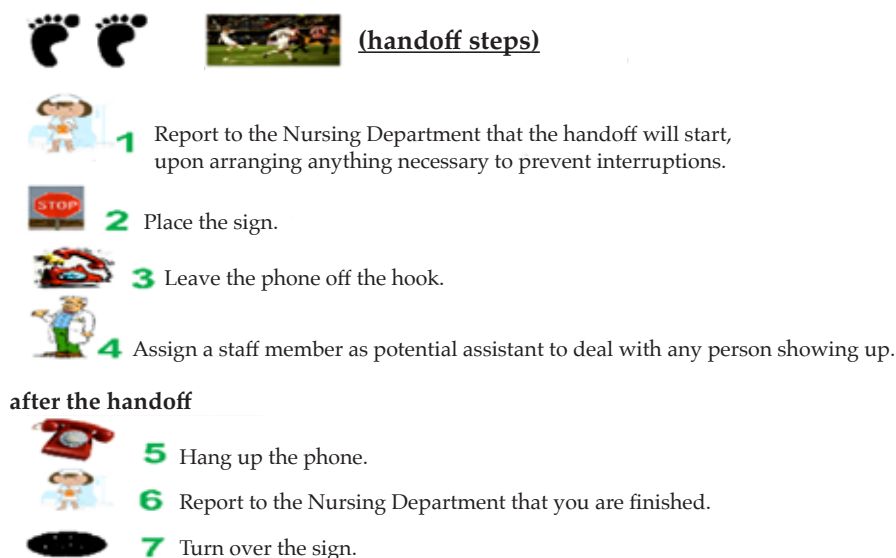
Adequate patient identification: first and last names, ID, age, medical record number, date of admission. Identification was considered adequate if at least two items were present, regardless of the bed number.

Illness severity (*I* in I-PASS): during the handoff, it was required to clarify whether the patient was stable, required control or was unstable.

Patient summary (*P* in I-PASS): it was required to include diagnosis, date of admission, current condition, history, critical events and complications, lines, drainages, tubes, other devices, current status, latest clinical examinations, and medication list.

Action list (*A* in I-PASS): it was required to include the actions to be taken and the party responsible for them.

FIGURE 3. Handoff steps



Situation (S in I-PASS): it was required to include contingency planning (what may occur) and the actions necessary to address them (what to do or who to ask).

Synthesis by the receiver (second S in I-PASS): the person receiving the handoff was required to offer a synthesis about the patient.

Distractions or interruptions, together with the duration of each patient handoff (in seconds), were recorded. A form was developed to improve the written handoff. It included the I-PASS points to be completed for each patient (Figure 4).

Statistical analysis

Data were collected in an Excel database. Continuous outcome measures were estimated as mean and standard deviation or as median and

interquartile range, based on their distribution. Categorical outcome measures were estimated as number and percentage. Continuous outcome measures were compared using an unpaired Student's *t* test for parametric outcome measures and the Mann-Whitney U test for non-parametric ones; categorical outcome measures were analyzed using the χ^2 test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Data were analyzed using the Stata/IC 13.0 software for Mac (StataCorp LP).

Ethical considerations

The Institutional Ethics Committee approved the study and recommended its implementation for the training of all health care providers at the facility.

FIGURE 4. Written handoff document

Written I-PASS handoff		Bed no:
Date		Treating pediatrician:
I	Sticker	Diagnosis
	Illness severity S C U	Weight: Balance
P	Patient summary	
A	Action list	Medication list
S	Situation/contingency monitoring	Optional items
S	Synthesis by receiver / feedback	

S: stable; C: control; U: unstable.

RESULTS

A total of 158 and 124 pre-intervention and post-intervention assessments were done, respectively. The comparison showed a significant improvement in the following: patient identification, disease relevance, personal history, medication, date of admission, situations and contingency planning, and synthesis by the receiver. As an exception, the disease summary was observed to be adequate in both periods.

No differences were noted in the handoff duration before the intervention, 199 seconds (174; 225), and after it, 210 seconds (190; 230), $p = 0.523$. Interruptions during the handoff decreased significantly from 41 % to 14 % (Table 1).

DISCUSSION

Our study showed a clear improvement in the handoff process among physicians from a Department of Pediatrics, based on the implementation of the structured handoff I-PASS mnemonic. The intervention helped to improve key data transmission, both verbal and written. Compliance was above 70 % in all aspects related to handoffs, with a clear reduction of interruptions and no changes in the time required to transfer information for each patient handoff.

Actions aimed at avoiding interruptions during handoff were greatly useful. Establishing an appropriate setting allowed to prioritize the handoff process and bring relevance back to

both information transmission and the receiver's responsibility. Such improvement was consistent with what Starmer had observed at two units of the Children's Hospital of Boston,⁷ where a private and quiet setting improved verbal handoffs.

A focus on an adequate patient identification helps to prevent the usual errors caused by using only the patient's bed number or diagnosis and / or the first or last names.⁹ Describing the patient's severity at the beginning of the handoff helps to establish a common mental model. The patient summary was useful to better clarify their personal history, date of admission, and medication list, which provided the receiver a more comprehensive outlook. The other items also showed a very good performance in both phases. It is worth noting that there was an excessive load of ancillary testing data to the detriment of a discussion about diagnosis or management strategies.

It was also possible to establish the structure of actions or behaviors that the handoff receiver had to perform. The usefulness of checklists has been demonstrated in the field of aviation, architecture, economics, and medicine. They reduce errors and promote team integration among participants.^{10,11}

Similarly to what Starmer et al., described originally, implementing the I-PASS mnemonic did not prolong handoff duration. The overall compliance with the mnemonic was close to 70 %,

TABLE 1. Compared observation of handoff process in each stage of the study

	Pre-intervention (n = 158)	Post-intervention (n = 124)	<i>p</i>
Duration	199 (174; 225)	210 (190; 230)	0.523
Identification	58.8 %	85.7 %	< 0.0001
Interruption	45 %	15.8 %	< 0.0001
Disease relevance	64.4 %	91.8 %	< 0.0001
Diagnosis	92.8 %	97.6 %	0.067
Current condition	81.2 %	92.1 %	0.009
Personal history	59.8 %	83.6 %	< 0.0001
Complication	70.1 %	81.8 %	0.028
Lines/drainages	75.9 %	82.8 %	0.174
Current status	98.7 %	100 %	0.198
Tests	79.7 %	89.4 %	0.03
Medication	77.2 %	97.6 %	< 0.0001
Date of admission	64.6 %	94.3 %	< 0.0001
Behavior	80.5 %	96 %	< 0.0001
Responsible party	63.4 %	87.2 %	< 0.0001
Contingency situations	51.7 %	81.7 %	< 0.0001
Contingency planning	47.9 %	80.9 %	< 0.0001
Synthesis	32.2 %	73.5 %	< 0.0001

similar to the original study.⁸

It was also possible to implement a written computerized handoff document. This prevented errors due to illegibility and, at the same time, reduced adverse events, improved information contents, and facilitated updates.¹²

One of the strengths of this study was that observations were done every day and at the different handoff times. In addition, the I-PASS mnemonic was introduced in routine practice, for every handoff. A weakness of this study was the lack of determination of errors and adverse events attributed to a poor information and responsibility handoff. Although the study was conducted at a single site and in the pediatric area, it served as a pilot test for tool adaptation and effect size estimation in our setting.

To conclude, the I-PASS tool was adapted to Spanish and implemented at a health care facility, and demonstrated improvements in the handoff communication process, without prolonging its duration. Larger studies are required to broaden its implementation, but these results are highly promising for patient safety in Argentina. ■

REFERENCES

1. Watzlawick P, Bavelas JB, Jackson DD. Marco de Referencia. In: Watzlawick P, Bavelas JB, Jackson DD. *Teoría de la comunicación humana*. Barcelona: Herder; 2015. Págs.21-48.
2. Nasca TJ, Day SH, Amis ES, ACGME Duty Hour Task Force. The new recommendations on duty hours from the ACGME Task Force. *N Engl J Med*. 2010; 363(2):e3.
3. DeRienzo CM, Frush K, Barfield ME, Gopwani PR, et al. Handoffs in the era of duty hours reform: a focused review and strategy to address changes in the Accreditation Council for Graduate Medical Education Common Program Requirements. *Acad Med*. 2012; 87(4):403-10.
4. The Joint Commission. Goal 2: Improve the effectiveness of communication among caregivers. In Improving America's Hospital. The Joint Commission's Annual Report on Quality and Safety 2007. November 2007:34-5. [Accessed on: November 21st, 2016]. Available at: https://www.jointcommission.org/assets/1/6/2007_Annual_Report.pdf.
5. Fryman C, Hamo C, Raghavan S, Goolsarran N. A Quality Improvement Approach to Standardization and Sustainability of the Hand-off Process. *BMJ Qual Improv Rep*. 2017; 6(1):u222156.w8291.
6. Horwitz LI, Krumholz HM, Green ML, Huot SJ. Transfers of Patient Care Between House Staff on Internal Medicine Wards: a national survey. *Arch Intern Med*. 2006; 166(11):1173-7.
7. Starmer AJ, Sectish TC, Simon DW, Keohane C, et al. Rates of medical errors and preventable adverse events among hospitalized children following implementation of a resident handoff bundle. *JAMA*. 2013; 310(21):2262-70.
8. Starmer AJ, Spector ND, Srivastava R, West DC, et al. Changes in Medical Errors after Implementation of a Handoff Program. *N Engl J Med*. 2014; 371(19):1803-12.
9. Centro Colaborador de la OMS sobre Soluciones para la Seguridad del Paciente: Ayuda de memoria. 2007. [Internet]. [Accessed on: April 9th, 2019]. Available at: <https://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PatientSolutionsSPANISH.pdf?ua=1> www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25372088.
10. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, et al. A Surgical Safety Checklist to Reduce Morbidity and Mortality in a Global Population. *N Engl J Med*. 2009; 360(5):491-9.
11. Gawande AA. The Checklist Manifesto: How to Get Things Right. New York: Metropolitan Books; 2009.
12. Gakhar B, Spencer AL. Using direct observation, formal evaluation, and an interactive curriculum to improve the sign-out practices of internal medicine interns. *Acad Med*. 2010; 85(7):1182-8.

Relación entre la gravedad de la infección por *Helicobacter pylori* y el índice de neutrófilos/linfocitos y el volumen plaquetario medio en niños

Relationship between the severity of Helicobacter pylori infection and neutrophil and lymphocyte ratio and mean platelet volume in children

Prof. Asoc. Dr. Yasin Sahin^a, Dra. Ozlem Gubur^b y Dra. Emine Tekingunduz^b

RESUMEN

Introducción: El *Helicobacter pylori* (HP) causa inflamación local en el estómago y una respuesta inmunitaria humoral sistémica. En los estudios que investigaron la asociación entre la infección por HP y el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) y el volumen plaquetario medio (VPM) en adultos, no se observó ninguna relación. Hasta donde sabemos, no se hicieron estudios en niños. Nuestro objetivo fue evaluar la asociación entre los valores de INL y VPM y la infección por HP, la clasificación de la gravedad y el estado antes y después del tratamiento.

Población y métodos: En el estudio se incluyeron pacientes de 2 a 18 años de edad con dispepsia y sin enfermedades crónicas sometidos a una endoscopia alta. Se hizo una biopsia endoscópica de la mucosa y se determinaron la presencia de HP y la gravedad de la infección según la clasificación de Sidney.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 153 pacientes con HP y 211 sin HP; la media de edad fue de $13,3 \pm 3,4$ años y $13,1 \pm 3,5$ años, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin HP ni tampoco entre los subgrupos de pacientes con HP según la gravedad en relación con el INL y el VPM ($p > 0,05$).

Conclusiones: No se observó una asociación entre los valores de INL y VPM y la infección por HP, la clasificación de la gravedad ni el estado antes y después del tratamiento.

Palabras clave: niño, endoscopia, *Helicobacter pylori*, volumen plaquetario medio, índice de neutrófilos/linfocitos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e241>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e241>

Cómo citar: Sahin Y, Gubur O, Tekingunduz E. Relación entre la gravedad de la infección por *Helicobacter pylori* y el índice de neutrófilos/linfocitos y el volumen plaquetario medio en niños. Arch Argent Pediatr 2020; 118(3):e241-e245.

INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter pylori* (HP) es una de las causas más frecuentes de infecciones bacterianas crónicas a nivel mundial. Más de la mitad de la población mundial tiene colonización por HP.¹ Se estimó que la tasa de seroprevalencia del HP era del 33 % en 21 metanálisis de estudios realizados en niños entre 2011 y 2016. Además, se informó que esta tasa sube a aproximadamente el 40 % en los niños sintomáticos.²

Es un microorganismo frecuente (80 %) en los países en vías de desarrollo. El HP causa inflamación crónica en el estómago y provoca una respuesta inmunitaria.³ La mayoría de los pacientes suelen ser asintomáticos.

El HP tiende a asentarse en el antro pilórico, que es menos ácido. Además, atrae neutrófilos y linfocitos. Algunas sustancias liberadas por los neutrófilos y las células mononucleares provocan inflamación de la mucosa y, en consecuencia, gastritis. Como resultado, además, se produce una gran infiltración de citocinas, neutrófilos, macrófagos y linfocitos en la mucosa gástrica, que lleva a una inflamación sistémica de bajo grado.^{3,4}

El HP es la causa más frecuente de gastritis crónica, y su morbilidad es elevada. Está especialmente asociado con enfermedades gástricas graves, como cáncer de estómago, infección estomacal, úlcera péptica y gastritis crónica.⁵

El aumento de los leucocitos en sangre, especialmente los neutrófilos,

- Consultorios de Gastroenterología Pediátrica, Hospital de Formación e Investigación de la ciudad de Mersin, Mersin, Turquía.
- Departamento de Patología, Hospital de Formación e Investigación de la ciudad de Mersin, Mersin, Turquía.

Correspondencia:
Dr. Yasin Sahin:
ysahin977@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 7-6-2019
Aceptado: 25-11-2019

también está asociado con inflamación.⁶ El índice de neutrófilos / linfocitos (INL) se obtiene a partir de un hemograma simple y se usa como marcador inflamatorio de varias enfermedades. Se ha propuesto el uso del INL como factor de predicción independiente en varios problemas clínicos, desde complicaciones cardiovasculares hasta cáncer.^{7,8}

Un INL elevado ha demostrado ser un marcador de mal pronóstico en los pacientes sometidos a una intervención cardiovascular y suele ser alto en el síndrome coronario agudo.⁹

Como resultado de los anticuerpos contra el HP que presentan reacción cruzada con las glucoproteínas plaquetarias, se ha sugerido que el recuento de trombocitos disminuye y, en consecuencia, se desarrolla trombocitopenia inmunitaria (TPI). En los pacientes con TPI, se observó respuesta positiva en los recuentos de trombocitos tras la erradicación del HP.^{10,11} En los pacientes con inflamación de bajo grado, como arteriopatía coronaria, y diabetes *mellitus*, se observaron valores más altos de volumen plaquetario medio (VPM).¹²

Los estudios que investigaron la asociación entre la infección por HP y el INL y el VPM en los adultos son limitados.^{10,13-15} No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin HP en relación con el INL y el VPM en los adultos con infección por HP.^{10,14,15} Se ha demostrado que un valor más alto de INL se asoció con la gravedad de la gastritis por HP en los adultos.¹³

En los estudios que investigaron la asociación entre la infección por HP y el INL y el VPM en adultos, no se observó ninguna relación. Hasta donde sabemos, no se hicieron estudios en niños. Nuestro objetivo fue evaluar la asociación entre los valores de INL y VPM y la infección por HP, la clasificación de la gravedad y el estado antes y después del tratamiento.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este estudio se llevó a cabo entre marzo de 2017 y octubre de 2018.

Criterios de inclusión

En el estudio se incluyeron pacientes de 2 a 18 años de edad con dispepsia y sin enfermedades crónicas sometidos a una endoscopia alta.

Criterios de exclusión

Se excluyó del estudio a los pacientes con cualquier enfermedad orgánica, enfermedad

sistémica e infección debido a que cualquier enfermedad concurrente podría alterar los valores de neutrófilos y linfocitos. También se excluyó a los pacientes con metaplasia o atrofia intestinal según la biopsia endoscópica de la mucosa. Y, además, a aquellos que no cumplieron con el tratamiento o que tuvieron fracaso terapéutico.

De los 390 pacientes, se incluyó en el estudio a 364 que tenían síntomas de dispepsia y que recibieron seguimiento en los consultorios de Gastroenterología Pediátrica y se sometieron a una endoscopia alta.

Se obtuvieron, al menos, cuatro muestras para la biopsia en cada paciente, dos del antro pilórico y dos del cuerpo del estómago. Las biopsias se evaluaron según la clasificación de Sidney.^{16,17}

Todas las muestras de la biopsia endoscópica de la mucosa se tiñeron con hematoxilina y eosina (HE). Las preparaciones teñidas con HE se evaluaron para determinar su histopatología y la presencia de HP según la clasificación de Sidney. Se detectó a los pacientes con infección por HP y se los incluyó en el grupo de pacientes del estudio. Se los dividió en tres grupos: leve, moderada o grave, según la clasificación de Sidney. A los pacientes con gastritis sin infección por HP se los incluyó en el grupo de referencia. El hemograma se hizo en la sangre periférica antes de la endoscopia. El recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y trombocitos se obtuvo a partir del hemograma. El INL se estimó dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos por el recuento absoluto de linfocitos. Este fue un estudio retrospectivo, por lo que no se solicitó el consentimiento informado. El Comité de Ética de Mersin Üniversitesi aprobó este estudio (3 de octubre de 2018-385).

Los pacientes recibieron el tratamiento triple de primera línea (inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y metronidazol) durante 14 días según las últimas recomendaciones de la ESPGHAN/NASPGHAN.¹⁶

El incumplimiento es un factor muy importante en el fracaso terapéutico, por lo que se excluyó del estudio a los pacientes que no cumplieron con el tratamiento.¹⁸

La eficacia del tratamiento de erradicación del HP se evaluó con una prueba monoclonal de dos pasos para detectar el antígeno del HP en las heces un mes después de finalizar el tratamiento.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 13,0 (SPSS Inc, Chicago,

IL, EE. UU.). La frecuencia, el porcentaje y la media $\pm$ desviación estándar (DE) se usaron como estadísticas descriptivas. Se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney para comparar los grupos de variables numéricas, mientras que las relaciones entre las variables categóricas se analizaron con la prueba χ^2 . Las comparaciones entre los grupos se hicieron con el análisis de varianza unifactorial de Kruskal-Wallis para los cinco grupos independientes. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo en términos estadísticos.

RESULTADOS

Durante el presente estudio, 840 pacientes con dispepsia recibieron seguimiento en los consultorios externos de Gastroenterología Pediátrica. De ellos, 390 se sometieron a una endoscopia alta. De estos 390 pacientes, 17 no cumplieron con los criterios de inclusión: 7 tenían celiaquía; 5, diabetes mellitus; 3, gastropatía por antiinflamatorios no esteroides (AINE); 1, hipotiroidismo; y 1, ataxia-telangiectasia. Después del examen histopatológico, también se excluyó

TABLA 1. Características demográficas y de laboratorio de los pacientes y los controles

	Pacientes (n = 153)	Controles (n = 211)	p
Edad (años) [†]	13,30 $\pm$ 3,46	13,12 $\pm$ 3,52	0,627
Leucocitos [†]	7,47 $\pm$ 2,00	7,67 $\pm$ 2,40	0,390
Hemoglobina (g/dl) [†]	12,87 $\pm$ 2,37	12,79 $\pm$ 1,25	0,702
VPM [†]	7,87 $\pm$ 0,73	7,87 $\pm$ 0,66	0,995
Recuento de neutrófilos [†]	4,24 $\pm$ 1,61	4,39 $\pm$ 2,09	0,452
Recuento de linfocitos [†]	2,36 $\pm$ 0,71	2,34 $\pm$ 0,79	0,812
INL [‡]	1,76 (1,12)	1,76 (1,22)	0,093

INL: índice de neutrófilos/linfocitos; VPH: volumen plaquetario medio.

[†] Los datos se expresan como media $\pm$ desviación estándar.

[‡] Los datos se expresan como mediana (intervalo intercuartílico).

TABLA 2. Valores antes y después del tratamiento en los pacientes con HP

	Antes del tratamiento (n = 88)	Después del tratamiento (n = 88)	p
Leucocitos [†]	7,74 $\pm$ 2,15	7,16 $\pm$ 2,08	0,013
VPM [†]	7,81 $\pm$ 0,72	7,87 $\pm$ 0,79	0,380
Recuento de neutrófilos [†]	4,44 $\pm$ 1,71	4,01 $\pm$ 1,90	0,064
Recuento de linfocitos [†]	2,40 $\pm$ 0,68	2,32 $\pm$ 0,61	0,195
INL [‡]	1,83 (1,26)	1,60 (0,98)	0,342

INL: índice de neutrófilos/linfocitos; VPH: volumen plaquetario medio.

[†] Los datos se expresan como media $\pm$ desviación estándar.

[‡] Los datos se expresan como mediana (intervalo intercuartílico).

TABLA 3. Comparación de los subgrupos con HP según la gravedad de la infección por HP

	Leve (n = 73)	Moderada (n = 55)	Grave (n = 25)	p
Leucocitos [†]	7,21 $\pm$ 2,19	7,69 $\pm$ 1,76	7,73 $\pm$ 1,91	0,315
VPM [†]	7,82 $\pm$ 0,69	7,95 $\pm$ 0,83	7,81 $\pm$ 0,64	0,551
Recuento de neutrófilos [†]	4,01 $\pm$ 1,75	4,46 $\pm$ 1,35	4,44 $\pm$ 1,69	0,234
Recuento de linfocitos [†]	2,35 $\pm$ 0,74	2,35 $\pm$ 0,68	2,42 $\pm$ 0,69	0,913
INL [‡]	1,62 (1,17)	2,00 (0,98)	1,95 (1,17)	0,732

INL: índice de neutrófilos/linfocitos; VPH: volumen plaquetario medio.

[†] Los datos se expresan como media $\pm$ desviación estándar.

[‡] Los datos se expresan como mediana (intervalo intercuartílico).

del estudio a 4 pacientes con metaplasia intestinal. A estos pacientes se los excluyó debido a que una enfermedad concurrente y el uso de AINE podrían modificar los valores de neutrófilos y linfocitos. De los 390 pacientes, 364 ingresaron al estudio.

Entre estos, la media de edad de los 153 pacientes en el grupo de pacientes (103 niñas) era de $13,3 \pm 3,4$ años; mientras que la media de edad de los 211 pacientes en el grupo de referencia (157 niñas) era de $13,1 \pm 3,5$ años (Tabla 1). No hubo diferencias significativas en relación con la edad y el sexo entre ambos grupos ($p > 0,05$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin infección por HP en relación con el INL y el VPM ($p > 0,05$) (Tabla 1). Al comparar los valores de INL y VPM de 88 pacientes antes y después del tratamiento, no se observó ninguna diferencia significativa entre ellos ($p > 0,05$) (Tabla 2). No se notaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de pacientes con infección por HP (leve, moderada y grave) en cuanto a los valores de INL y VPM ($p > 0,05$) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Más de la mitad de la población mundial tiene colonización por HP. Según se informó, aproximadamente, 4,4 mil millones de personas tenían infección por HP en 2015 a nivel mundial.¹ La prevalencia de HP es alta en los países en vías de desarrollo y, a menudo, se asocia con el nivel socioeconómico y la situación sanitaria.¹

Los leucocitos y sus subgrupos y el valor del INL demostraron ser indicadores de inflamación sistémica en un estudio previo.¹⁹

Los estudios que investigaron la asociación entre la infección por HP y el INL y el VPM son limitados.^{10,13-15}

Guclu y col.¹⁵ no hallaron una diferencia significativa entre los pacientes con y sin HP en relación con el INL y el VPM. Los valores de linfocitos y trombocitos estuvieron dentro del intervalo normal en los pacientes con HP, pero fueron significativamente más altos que en aquellos que no tenían HP. El motivo de este aumento se debe probablemente al aumento de la concentración absoluta de linfocitos. Además, la cantidad de casos de gastritis por HP grave fue baja. Los autores sugirieron que se requieren estudios con una mayor cantidad de pacientes con gastritis por HP grave. Al igual que en otro estudio, no se observaron cambios en los valores de VPM en los pacientes con HP.¹⁰

En un estudio con 50 pacientes con HP y 50 sin HP, los recuentos de leucocitos, linfocitos y neutrófilos fueron más altos en los pacientes con HP en comparación con aquellos sin HP.¹³ También se detectaron valores más altos de INL en los pacientes con HP. Asimismo, los valores más altos de INL se asociaron con la gravedad de la gastritis y una mayor cantidad de síntomas. Los pacientes sin HP presentaron valores de INL significativamente inferiores. Se ha demostrado que estos valores de INL elevados volvieron a la normalidad después del tratamiento y la erradicación con éxito. Según los autores, puede usarse el INL en el seguimiento de los pacientes después de un tratamiento eficaz.

A diferencia de ese estudio, si bien en nuestro estudio incluimos tres veces más pacientes que Farah y col.¹³, no detectamos valores de INL más altos en los pacientes con HP. De manera similar a ese estudio, observamos una disminución del INL después del tratamiento de erradicación del HP, pero no fue estadísticamente significativa. Se requieren estudios adicionales con más pacientes con infección por HP para confirmarlo.

En el estudio de Jakarzadeh y cols.,¹⁴ los valores medios del recuento de leucocitos, del recuento de neutrófilos y del INL fueron significativamente mayores en los pacientes con HP y en el grupo asintomático que en el grupo de referencia.¹⁴ Los valores medios del recuento de leucocitos, del recuento de neutrófilos y del INL fueron significativamente diferentes entre el grupo asintomático y el grupo con HP. Además, no se notaron diferencias entre los tres grupos en relación con el recuento de linfocitos. Los autores sugieren que los recuentos más altos de leucocitos y neutrófilos en el grupo asintomático se deben probablemente a reacciones microinflamatorias subclínicas causadas por el HP.

En este estudio, no se detectaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin infección por HP en relación con el INL y el VPM. No se notaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de pacientes con infección por HP (leve, moderada y grave) en cuanto a los valores de INL y VPM ($p > 0,05$). Al comparar los valores de INL y VPM de 88 pacientes antes y después del tratamiento de erradicación del HP, tampoco se observó ninguna diferencia significativa entre ellos ($p > 0,05$).

Se ha observado una disminución en el recuento de neutrófilos después de la erradicación del HP en un estudio llevado a cabo en Japón.²⁰ De manera similar a ese estudio, también detectamos

una disminución en el recuento de neutrófilos, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Al igual que en dos estudios previos, observamos que los valores de INL y VPM no se correlacionaron con la gravedad de la infección por HP en los niños.^{10,15} Es posible que no detectáramos una relación por el escaso número de pacientes con infección grave por HP incluidos en este estudio. Por este motivo, se requieren estudios adicionales con más pacientes con infección grave por HP.

Limitaciones

En primer lugar, este fue un estudio transversal, por lo que no pudimos detectar una relación causal entre el INL, el VPM y el HP. La segunda limitación es la ausencia de un seguimiento a largo plazo después del tratamiento para controlar la respuesta al tratamiento y la falta de control de este marcador con el paso del tiempo. Se midieron el INL y el VPM una sola vez después del tratamiento de erradicación del HP.

A modo de conclusión, no se observó una asociación entre los valores de INL y VPM y la infección por HP, la clasificación de la gravedad ni el estado antes y después del tratamiento. ■

REFERENCIAS

- Hooi JKY, Lai WY, NG WK, Suen MMY, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
- Zabala Torres B, Lucero Y, Lagomarcino AJ, Orellana-Manzano A, et al. Review: prevalence and dynamics of *Helicobacter pylori* infection during childhood. *Helicobacter*. 2017;22(5): e12399.
- Ruggiero P. *Helicobacter pylori* and inflammation. *Curr Pharm Des*. 2010;16(38):4225-36.
- Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449-90.
- Kotileva K, Kalach N, Homan M, Bontemps P. *Helicobacter* infection in pediatric patients: Update on diagnosis and eradication strategies. *Pediatr Drugs*. 2018;20(4):337-51.
- Nagatomi R. The implication of alterations in leukocyte subset counts on immune function. *Exerc Immunol Rev*. 2006;12:54-71.
- Muhammed Suliman MA, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA, Pathare AV, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res*. 2010;41(8):618-22.
- Ubukata H, Motohashi G, Tabuchi T, Nagata H, et al. Evaluations of interferon-gamma / interleukin-4 ratio and neutrophil / lymphocyte ratio as prognostic indicators in gastric cancer patients. *J Surg Oncol*. 2010;102(7):742-7.
- Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):653-7.
- Tan HJ, Goh KL. Extragastrintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection: facts or myth? A critical review. *J Dig Dis*. 2012;13(7):342-9.
- Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, et al. Platelet count response to *H. Pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. Pylori* infection: a systemic review. *Haematologica*. 2009;94(6):850-6.
- Shah B, Sha D, Xie D, Mohler ER 3rd, Berger JS. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1074-8.
- Farah R, Khamisy-Farah R. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with presence and severity of gastritis due to *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Lab Anal*. 2014; 28(3):219-23.
- Jakarzadeh A, Akbarpoor V, Nabizadeh M, Nemati M, Rezayati MT. Total leukocyte counts and neutrophil-lymphocyte count ratios among *Helicobacter pylori*-infected patients with peptic ulcers: independent of bacterial CagA status. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2013; 44(1):82-8.
- Guclu M, Faruq Agan A. Association of severity of *Helicobacter Pylori* infection with peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017;7(1):11-6.
- Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontemps P, et al. Joint ESPGHAN / NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):991-1003.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161-81.
- Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold P, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(2):230-43.
- Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2008;395(1-2):27-31.
- Kondo Y, Joh T, Sasaki M, Oshima T, et al. *Helicobacter pylori* eradication decreases blood neutrophil and monocyte counts. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 1:74-9.

Relationship between the severity of *Helicobacter pylori* infection and neutrophil and lymphocyte ratio and mean platelet volume in children

Associate Professor^a, Yasin Sahin, M.D.^a, Ozlem Gubur, M.D.^b and Emine Tekingunduz, M.D.^b

ABSTRACT

Introduction: HP causes local inflammation in the stomach and a systemic humoral immune response. No relationship was found in adult studies investigating the association between HP infection and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and mean platelet volume (MPV). To our knowledge, there is no study in children. We aimed to evaluate the association between NLR and MPV values with HP infection, severity classification, and pre- and post-treatment status. **Population and Methods:** Patients with dyspepsia aged between 2-18 years and without any chronic diseases undergoing gastroduodenoscopy were included in the study. Endoscopic mucosal biopsy was performed, HP presence and infection severity were determined according to Sydney Classification.

Results: 153 patients with HP positivity and 211 patients with HP negativity were included in the study, the mean age of them was 13.3 ± 3.4 years and 13.1 ± 3.5 years, respectively. No statistically significant difference was found between patients with HP positive and negative patients and also between severity subgroups of HP positive patients in terms of NLR and MPV ($p > 0.05$).

Conclusions: There was no association between NLR and MPV values with HP infection, severity classification, or pre- and post-treatment status.

Key words: child, endoscopy, *Helicobacter pylori*, mean platelet volume, neutrophil / lymphocyte ratio.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e241>

To cite: Sahin Y, Gubur O, Tekingunduz E. Relationship between the severity of *Helicobacter pylori* infection and neutrophil and lymphocyte ratio and mean platelet volume in children. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e241-e245.

- a. Clinics of Pediatric Gastroenterology, Mersin City Training and Research Hospital, Mersin, Turkey.
- b. Department of Pathology, Mersin City Training and Research Hospital, Mersin, Turkey.

E-mail address:
Yasin Sahin, M.D.:
ysahin977@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 6-7-2019
Accepted: 11-25-2019

INTRODUCTION

Helicobacter pylori (HP) is one of the most common chronic bacterial infections in the world. More than half of the world's population has HP colonization.¹ The seroprevalence rate of HP was estimated to be 33 % in 21 meta-analysis studies performed in children between 2011 and 2016. In addition to that, this rate is reported to be approximately 40 % in symptomatic children.²

It is a common microorganism found with a frequency of 80 % in developing countries. HP causes chronic inflammation in the stomach and elicits immune response.³ Most of the patients are usually asymptomatic.

HP tends to settle in the antrum which is less acidic. HP attracts neutrophils and lymphocytes. Some substances released from neutrophils and mononuclear cells cause mucosal inflammation and thus cause gastritis. As a result, in addition to many cytokines, neutrophils, macrophages and lymphocytes infiltrate gastric mucosa and subclinical systemic low grade inflammation occurs.^{3,4}

It is the most common cause of chronic gastritis and has a high morbidity. HP is particularly associated with severe gastric diseases such as gastric cancer, gastric infection, peptic ulcer, and chronic gastritis.⁵

The increase in blood leukocytes and especially neutrophils is commonly associated with inflammation.⁶ Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) is obtained from a simple hemogram and is used as an inflammatory marker in various diseases. NLR has been proposed as an independent predictor

in various clinical problems from cardiovascular events to cancer.^{7,8}

Increased NLR has been shown to be a poor prognosis marker in patients undergoing cardiovascular intervention, and it has been shown to be high in acute coronary syndromes with high NLR.⁹

As a result of HP antibodies cross-reacting with platelet glycoproteins, it has been suggested that there is a decrease in platelet count and consequently immune thrombocytopenia (ITP) develops. Positive response in platelet counts is seen in patients with ITP after HP eradication.^{10,11} The patients with low grade inflammation, such as coronary artery disease, and diabetes mellitus has been shown to have higher MPV values.¹²

There is limited study investigating the association between HP infection and NLR and MPV in adults.^{10,13-15} No significant difference was found between patients with HP positivity and negativity in regards to NLR and MPV in adults with HP infection.^{10,14,15} It has been shown that higher NLR values were associated with severity of HP gastritis in adults.¹³

No relationship was found in adult studies investigating the association between HP infection and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and mean platelet volume (MPV). To our knowledge, there is no study in children. We aimed to evaluate the association between NLR and MPV values with HP infection, severity classification, and pre- and post-treatment status.

POPULATION AND METHODS

The current study was conducted between March 2017 and October 2018.

Inclusion criteria

Patients with dyspepsia aged between 2-18 years and without any chronic diseases undergoing gastroduodenoscopy were included in the study.

Exclusion criteria

Patients with any organic disease, systemic disease, and infection were excluded from the study because any concomitant disease could change neutrophil and lymphocyte numbers. Patients with intestinal metaplasia or atrophy on endoscopic mucosal biopsies were also excluded from the study. Also, non-compliant patients and patients with treatment failure were excluded from the study.

Of the 390 patients, 364 patients with dyspeptic complaints who were followed up at the Clinics of Pediatric Gastroenterology and underwent gastroduodenoscopy, were included in the study.

At least 4 biopsies including 2 antrum and 2 corpus were obtained from patients. The biopsies were evaluated according to Sydney Classification.^{16,17}

All endoscopic mucosal biopsy specimens were stained with hematoxylin and eosin (HE), and HE-stained preparations were evaluated histopathologically and for the presence of *Helicobacter pylori* according to Sydney Classification. Patients with HP positivity were detected and included as patient group in the study. They were divided into three groups as mild, moderate and severe according to Sydney Classification. Patients with gastritis without HP infection, were included as a control group. Hemogram test was performed from peripheral blood before endoscopy. White blood cell count, neutrophil, lymphocyte and platelet counts were obtained from hemogram. Neutrophil / lymphocyte ratio was calculated by dividing absolute neutrophil count to absolute lymphocyte count. Because this study is retrospective, a written informed consent was not obtained. The Ethics Committee of Mersin University approved the current study (03 October 2018-385).

First-line triple therapy (including PPI, amoxicillin and metronidazole) for 14 days were given to the patients according to the latest ESPGHAN / NASPGHAN guidelines.¹⁶

Non-compliance is a very important factor in the treatment failure, so non-compliant patients were excluded from the study.¹⁸

The efficacy of the HP eradication treatment was assessed by a two-step monoclonal stool HP antigen test one month after the end of treatment.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS software version 13.0 (SPAA Inc, Chicago IL, USA). Frequency, percentage, and mean $\pm$ standard deviation (SD) were used as descriptive statistics. The Mann-Whitney U test was used to compare groups of numerical variables, and the relationships between categorical variables were analyzed by chi-square test. Comparisons among the groups were performed using Kruskal-Wallis one-way analysis of variance test for five independent groups. *P* value was considered statistically significant as $\alpha < 0.05$.

RESULTS

During the current study, 840 patients with dyspepsia were followed-up at the Outpatient Clinics of Pediatric Gastroenterology. Gastroduodenoscopy was performed in 390 patients. Of 390 patients, 17 patients did not meet the inclusion criteria: 7 patients with celiac disease, 5 patients with diabetes mellitus, 3 patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy, one patient with hypothyroidism, and one patient with ataxia telangiectasia. After histopathological

examination, 4 patients with intestinal metaplasia were also excluded from the study. These patients were excluded from the study because any concomitant disease and nonsteroidal anti-inflammatory drug use could change neutrophil and lymphocyte numbers. Of 390 patients, 364 patients were included in the study.

Of the 364 patients, the mean age of the 153 patients (103 girls) in the patient group was 13.3 ± 3.4 years and the mean age of the 211 patients in the control group (157 girls) was 13.1 ± 3.5 years (Table 1). There was no significant

TABLE 1. Demographic and laboratory characteristics of patients and controls

	Patients (n = 153)	Controls (n = 211)	<i>p</i>
Age (yrs) [†]	13.30 ± 3.46	13.12 ± 3.52	0.627
WBC [†]	7.47 ± 2.00	7.67 ± 2.40	0.390
Hemoglobine (g/dL) [†]	12.87 ± 2.37	12.79 ± 1.25	0.702
MPV [†]	7.87 ± 0.73	7.87 ± 0.66	0.995
Neutrophil count [†]	4.24 ± 1.61	4.39 ± 2.09	0.452
Lymphocyte count [†]	2.36 ± 0.71	2.34 ± 0.79	0.812
NLR [‡]	1.76 (1.12)	1.76 (1.22)	0.093

WBC: white blood cells; MV: mean platelet volume; NLR: neutrophil lymphocytes ratio.

[†]Data are presented as mean $\pm$ standard deviation.

[‡]Data are presented as median (interquartile range).

TABLE 2. Pre and post-treatment values of patients with HP positivity

	Pre-treatment (n = 88)	Post-treatment (n = 88)	<i>p</i>
WBC [†]	7.74 ± 2.15	7.16 ± 2.08	0.013
MPV [†]	7.81 ± 0.72	7.87 ± 0.79	0.380
Neutrophil count [†]	4.44 ± 1.71	4.01 ± 1.90	0.064
Lymphocyte count [†]	2.40 ± 0.68	2.32 ± 0.61	0.195
NLR [‡]	1.83 (1.26)	1.60 (0.98)	0.342

WBC: white blood cells; MV: mean platelet volume; NLR: neutrophil lymphocytes ratio.

[†]Data are presented as mean $\pm$ standard deviation.

[‡]Data are presented as median (interquartile range).

TABLE 3. Comparison of HP subgroups in regards to degree of HP severity

	Mild form (n=73)	Moderate form (n=55)	Severe form (n=25)	<i>p</i>
WBC [†]	7.21 ± 2.19	7.69 ± 1.76	7.73 ± 1.91	0.315
MPV [†]	7.82 ± 0.69	7.95 ± 0.83	7.81 ± 0.64	0.551
Neutrophil count [†]	4.01 ± 1.75	4.46 ± 1.35	4.44 ± 1.69	0.234
Lymphocyte count [†]	2.35 ± 0.74	2.35 ± 0.68	2.42 ± 0.69	0.913
NLR [‡]	1.62 (1.17)	2.00 (0.98)	1.95 (1.17)	0.732

WBC: white blood cells; MV: mean platelet volume; NLR: neutrophil lymphocytes ratio.

[†]Data are presented as mean $\pm$ standard deviation.

[‡]Data are presented as median (interquartile range).

difference in terms of age and gender between the two groups ($p > 0.05$). No statistically significant difference was found between patients with HP positive and negative patients in terms of NLR and MPV ($p > 0.05$) (Table 1). When pre and post treatment values of NLR ratio and MPV of 88 patients treated were compared, we did not find any significant difference between them ($p > 0.05$) (Table 2). There was no statistically significant difference between subgroups of HP positive patients (mild, moderate and severe) in terms of MPV and NLR rates ($p > 0.05$) (Table 3).

DISCUSSION

More than half of the world's population is still infected with HP. Approximately 4.4 billion people were reported to be infected worldwide in 2015.¹ The prevalence of HP is high in developing countries and is often associated with socio-economic level and hygiene situation.¹

The leukocytes and its subgroups, and NLR have been shown to be indicators of systemic inflammation in previous study.¹⁹

There is limited study investigating the association between HP infection and NLR and MPV.^{10,13-15}

Guclu M et al.¹⁵ did not find any significant difference between patients with HP positivity and negativity in regards to NLR and MPV. The lymphocyte and thrombocyte values were within the normal range in patients with HP positivity, but were significantly higher than in patients with HP negativity. The reason for this increase is probably the increase in absolute lymphocyte levels. Also, the number of cases with severe HP gastritis was low. Authors suggested that studies with higher number of severe HP gastritis are needed. As compatible with other study, there was no any changes in MPV values in HP positive patients.¹⁰

In a study including 50 HP positive and 50 HP negative patients, the leukocyte, lymphocyte and neutrophil counts were found higher in HP positive patients than HP negative patients.¹³ Higher NLR values were also detected in HP positive patients. In addition, higher NLR values were associated with severity of gastritis and increased symptoms. HP negative patients had significantly lower NLR levels. It has been shown that higher NLR values returned to normal levels after successful treatment and eradication. The authors suggested that NLR can be used in the follow-up of patients after successful treatment. In contrast to this study, although we have 3 times

higher patients than Farah et al.¹³ study, we did not detect higher NLR in patients with HP positive. As compatible with this study, we found a decrease in NLR after HP eradication treatment, but this is not statistically significant. Further studies with more HP infected patients are needed to be confirmed.

In Jakarzadeh et al.¹⁴ study, mean leukocyte count, neutrophil count and NLR were significantly higher in patients with HP positivity and asymptomatic group than control group.¹⁴ The mean leukocyte count, neutrophil count and NLR were significantly different between the asymptomatic group and HP positive group. In addition to that, no difference was found between the 3 groups in terms of lymphocyte counts. The authors suggested that higher leukocyte and neutrophil counts in the asymptomatic group are probably due to subclinical microinflammatory reactions caused by HP.

In the current study, no significant difference was detected between patients with HP positivity and negativity in regards to NLR and MPV. There was no statistically significant difference between subgroups of HP positive patients (mild, moderate and severe) in regards to MPV and NLR rates ($p > 0.05$). When pre and post-treatment values of NLR and MPV of 88 patients who received HP eradication treatment were compared, we also did not find any significant difference between them ($p > 0.05$).

It has been shown a decrease in neutrophil counts after HP eradication in a study conducted in Japan.²⁰ As consistent with this study, we also detected a decrease in neutrophil counts, but these differences were not statistically significant.

As compatible with previous two studies, we found that NLR and MPV values did not correlate with the severity of HP infection in children.^{10,15} The reason why we could not detect any relationship may be that there is a small number of patients with severe HP infection in the current study. Because of that, further studies with more patients with severe HP infection may be needed.

Limitations

First, since the present study is a cross-sectional study, we could not detect a causal relationship between NLR, MPV and HP. Second limitation is that the absence of long-term follow-up after treatment to control treatment response, and the lack of monitoring of this marker over time. NLR and MPV were measured only once after HP eradication treatment.

In conclusion, there was no association between NLR and MPV values with HP infection, severity classification, or pre- and post-treatment status. ■

REFERENCES

- Hooi JKY, Lai WY, NG WK, Suen MMY, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
- Zabala Torres B, Lucero Y, Lagomarcino AJ, Orellana-Manzano A, et al. Review: prevalence and dynamics of *Helicobacter pylori* infection during childhood. *Helicobacter*. 2017;22(5): e12399.
- Ruggiero P. *Helicobacter pylori* and inflammation. *Curr Pharm Des*. 2010;16(38):4225-36.
- Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449-90.
- Kotilea K, Kalach N, Homan M, Bontems P. *Helicobacter* infection in pediatric patients: Update on diagnosis and eradication strategies. *Pediatr Drugs*. 2018;20(4):337-51.
- Nagatomi R. The implication of alterations in leukocyte subset counts on immune function. *Exerc Immunol Rev*. 2006;12:54-71.
- Muhammed Suliman MA, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA, Pathare AV, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res*. 2010;41(8):618-22.
- Ubukata H, Motohashi G, Tabuchi T, Nagata H, et al. Evaluations of interferon-gamma / interleukin-4 ratio and neutrophil / lymphocyte ratio as prognostic indicators in gastric cancer patients. *J Surg Oncol*. 2010;102(7):742-7.
- Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):653-7.
- Tan HJ, Goh KL. Extragastrintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection: facts or myth? A critical review. *J Dig Dis*. 2012;13(7):342-9.
- Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, et al. Platelet count response to *H. Pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. Pylori* infection: a systemic review. *Haematologica*. 2009;94(6):850-6.
- Shah B, Sha D, Xie D, Mohler ER 3rd, Berger JS. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1074-8.
- Farah R, Khamisy-Farah R. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with presence and severity of gastritis due to *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Lab Anal*. 2014; 28(3):219-23.
- Jakarzadeh A, Akbarpoor V, Nabizadeh M, Nemati M, Rezayati MT. Total leukocyte counts and neutrophil-lymphocyte count ratios among *Helicobacter pylori*-infected patients with peptic ulcers: independent of bacterial CagA status. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2013; 44(1):82-8.
- Guclu M, Faruq Agan A. Association of severity of *Helicobacter Pylori* infection with peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017;7(1):11-6.
- Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontemps P, et al. Joint ESPGHAN / NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):991-1003.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161-81.
- Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold P, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(2):230-43.
- Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2008;395(1-2):27-31.
- Kondo Y, Joh T, Sasaki M, Oshima T, et al. *Helicobacter pylori* eradication decreases blood neutrophil and monocyte counts. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 1:74-9.

Estado actual del soporte neurológico crítico en pediatría en la Argentina

Current status of pediatric neurocritical care in Argentina

Dr. Pablo Neira^a, Dr. Ezequiel Monteverde^a, Dr. Augusto Pérez^b, Dr. Gastón Morales^a y Dr. Luis Landry^c

RESUMEN

Introducción. Los pacientes con lesiones neurocríticas representan el 10-16 % de los ingresos a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y, frecuentemente, requieren neuromonitoreo.

Objetivo. Describir el estado actual del neuromonitoreo en la Argentina.

Métodos. Encuesta con 37 preguntas sobre neuromonitoreo sin incluir datos de pacientes. Período: abril-junio, 2017.

Resultados. Se recibieron 38 respuestas a 71 solicitudes (14 distritos con 11498 egresos anuales). La relación camas de UCIP/hospitalarias fue 21,9 (rango: 4,2-66,7). El 74 % fueron públicas; el 61 %, universitarias, y el 71 %, nivel 1. La disponibilidad fue similar entre públicas y privadas (porcentajes): presión intracraneana (95), electroencefalografía (92), doppler transcraneano (53), potenciales evocados (50), saturación yugular (47) e índice bispectral (11). El principal motivo de monitoreo fue trauma.

Conclusión. Excepto la presión intracraneana y la electroencefalografía, los recursos de neuromonitoreo son escasos y la disponibilidad de neurocirugía activa es mínima. Se necesita un registro nacional de UCIP.

Palabras clave: traumatismo craneoencefálico, estado epiléptico, unidades de cuidados intensivos, pediatría, presión intracraneal.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.204>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.204>

Cómo citar: Neira P, Monteverde E, Pérez A, Morales G, Landry L. Estado actual del soporte neurológico crítico en pediatría en la Argentina. Arch Argent Pediatr 2020;118(3):204-209.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones neurológicas agudas son una causa común de morbilidad y mortalidad en pediatría¹ y un motivo frecuente de internación, que representa entre un 10 % y un 16 % de los ingresos a las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) en la Argentina² y entre un 8 % y un 10 % en series de otras regiones,^{3,4} en una tendencia creciente. Según datos del estudio de validación del *Pediatric Index of Mortality 3* (PIM3),² con participación de 49 UCIP de la Argentina entre el 15/5/16 y el 15/2/17, este grupo de pacientes representó el 13,7 % de los ingresos, y los diagnósticos más comunes fueron estatus convulsivo, trauma e infecciones (el 70 % del total), seguidos de vasculares, hidrocefalia y tumores. Si bien este grupo de pacientes no representa el motivo más común de ingreso (son las enfermedades respiratorias), la alta mortalidad asociada (el 9,5 % vs. el 8,0 %, mortalidad general) le brinda relevancia.²

Por estas razones, y dado que una instalación planificada y cuidadosa de UCIP puede reducir la mortalidad hasta un 50 %, ^{5,6} resulta fundamental conocer la capacidad de respuesta específica en la Argentina. Si bien la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) –a través del Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos– y la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) –a través del Capítulo Terapia Intensiva Pediátrica– desarrollaron normas específicas⁷ en las que se incluye un apartado sobre requerimientos para la asistencia de pacientes con esta patología, hasta la fecha, no se dispone de un relevamiento nacional de esta capacidad.

Con el objetivo de describir el estado actual del soporte neurológico crítico en pediatría en la Argentina, se llevó a cabo el presente estudio basado en una encuesta enviada electrónicamente.

MÉTODOS

En ausencia de un registro nacional de UCIP y de una política de regionalización oficial nacional, se realizó una búsqueda de unidades a partir de los siguientes: 1) publicaciones en los

a. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

b. Hospital Italiano de Buenos Aires.

c. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Pablo Neira: pabloneiramoreno@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-3-2019

Aceptado: 16-10-2019

últimos 10 años; 2) participación del programa de calidad de la SATI (SATI-Q);⁸ y 3) se contactó a los responsables de otras UCIP en virtud de pertenecer a alguna de las dos principales sociedades científicas del país (SAP y SATI).

Se desarrolló una encuesta con 15 preguntas generales sobre la UCIP y 18 preguntas específicas sobre soporte neurocrítico, que incluían estrategias de neuromonitoreo: monitoreo de presión intracraneana (PIC), electroencefalografía, doppler transcraneano (DTC), potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT), saturación de oxígeno en el golfo de la vena yugular interna (SayO₂), índice bispectral (BIS), presión tisular de oxígeno (PtiO₂), microdialisis cerebral (MDC) y 4 preguntas sobre indicaciones del monitoreo y tratamiento neurocrítico (véase el detalle en el apéndice). La encuesta se realizó en un formulario de Google® (Google Forms®) y se envió por *e-mail* a los referentes de las UCIP seleccionadas con una única posibilidad de respuesta por unidad. Esta encuesta fue contestada en cada UCIP y enviada electrónicamente al investigador principal. Ninguna de las preguntas incluyó datos de pacientes individuales. Los datos se recolectaron entre abril y junio de 2017.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, en el que los datos categóricos se expresaron como n y proporción (%), y los datos numéricos,

como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartil. Las comparaciones entre variables categóricas se realizaron mediante el test de chi² y las comparaciones entre variables numéricas se llevaron a cabo mediante el test T de Student o el test de rangos de Wilcoxon, según correspondiera.

Los datos descargados directamente de la planilla de recolección del formulario electrónico se guardaron en formato .csv y se analizaron con el *software* libre R versión 3.3.3 (2017-03-06) y la interfaz gráfica R Studio versión 1.0.143.

RESULTADOS

Se identificaron 71 UCIP clave de acuerdo con los criterios previamente mencionados, a cuyos referentes se envió la invitación para participar, y se recibieron 38 devoluciones (el 53,3 %). Los datos recibidos correspondieron a 14 distritos autónomos (12 provincias y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires –CABA–) y, en total, refirieron 11 498 egresos anuales (media: 303; rango: 50-999). La relación camas de UCIP/camas pediátricas totales tuvo una media de 21,9 (rango: 4,2-66,7) (Tabla 1).

Las 38 unidades se distribuyeron en 10 privadas (el 26 %) y 28 públicas (el 74 %). Las unidades públicas fueron responsables del 75 % de los egresos. 23 UCIP (el 61 %) se describieron como universitarias: esta afiliación institucional

TABLA 1. Estado actual del soporte neurológico crítico en pediatría en la Argentina. Unidades participantes, de acuerdo con el distrito geográfico

Provincia	Instituciones (n)	Camas hospitalarias (n)	Camas de UCIP (n)	Egresos anuales* (n)
Buenos Aires	13	1016	159	3333
CABA	12	1215	146	3771
Chubut	1	18	5	120
Córdoba	2	320	23	1020
Corrientes	1	130	15	250
Entre Ríos	1	180	14	300
Formosa	1	12	6	154
Mendoza	1	200	16	500
Neuquén	1	30	7	130
Santa Fe	1	190	12	440
Tucumán	1	220	16	280
Catamarca	1	70	10	170
Salta	1	230	16	480
San Juan	1	52	24	550
Total	38	3883	469	11 498

* Correspondientes al año 2016.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

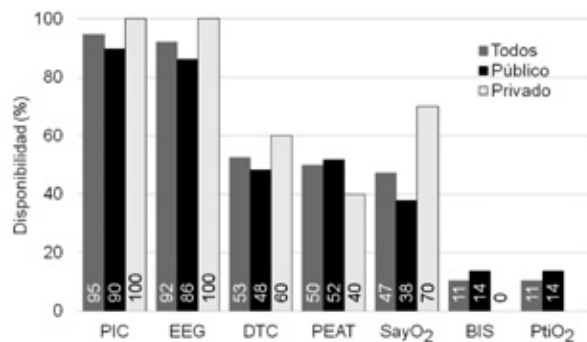
correspondió al 50 % de las UCIP privadas (n = 5) y al 64 % (n = 18) de las públicas. El 63 % (n = 23) manifestó contar con un programa activo de residencia posbásica (el 20 % en privadas y el 79 % en públicas) y el 71 % (n = 27) se autocategorizó como nivel 1 (el 80 % de unidades privadas y el 68 % de unidades públicas) (Tabla 2).

Con respecto al Servicio de Neurocirugía, solo el 21 % (n = 8) refirió tener neurocirujano con guardia activa de 24 horas (pediátrico o general) (Tabla 3), y todos fueron públicos. Los 10 centros privados refirieron tener neurocirujano pediátrico de guardia pasiva.

Los métodos de neuromonitoreo disponibles en las UCIP se distribuyeron de manera similar entre unidades públicas y privadas (Figura 1), y el máximo fue para PIC y electroencefalografía, y el mínimo para PtiO₂, BIS y MDC (todas las comparaciones no fueron estadísticamente significativas). La cantidad de pacientes monitoreados en los 12 meses previos mostró una alta concentración en las regiones más densamente pobladas (Figura 2). Cuando las unidades fueron consultadas por los métodos de monitoreo más frecuentemente usados, refirieron PIC (n = 36), electroencefalografía (n = 36), DTC (n = 20), SayO₂ (n = 18) y PEAT (n = 19).

El motivo de monitoreo más frecuente fue, de manera clara, el traumatismo de cráneo (el 76 % de las UCIP, n = 29), y se distribuyó el resto entre tumores (n = 3), estatus epiléptico (n = 3) e infecciones del sistema nervioso central (SNC) (n = 1). Las lesiones traumáticas más comúnmente

FIGURA 1. Disponibilidad de métodos de monitoreo



PIC: monitoreo de presión intracraneana; EEG: electroencefalografía; DTC: doppler transcraneano; PEAT: potenciales evocados auditivos de tronco; SayO₂: saturación de oxígeno en el golfo de la vena yugular interna; BIS: índice bispectral; PtiO₂: presión tisular de oxígeno. Dado que la disponibilidad de microdialisis cerebral (MDC) no fue reportada por ningún centro, no se incluyó en la figura.

TABLA 2. Categoría de las unidades de cuidados intensivos pediátricas de acuerdo con el financiamiento

Dependencia	Categoría de UCIP	UCIP (n)	UCIP (%)	Egresos anuales (media, rango)
Privado	UCIP nivel 1	8	80,0	289 (50-800)
	UCIP nivel 2	2	20,0	260 (120-400)
Público	UCIP nivel 1	19	67,9	355 (120-999)
	UCIP nivel 2	9	32,1	214 (60-650)
Total		38		

UCIP: unidades de cuidados intensivos pediátricas.

TABLA 3. Tipo de Servicio de Neurocirugía según el financiador

Dependencia	Servicio de Neurocirugía	n (%)
Privado	Neurocirugía pediátrica con guardia pasiva	10 (100,0)*
Público	Neurocirugía pediátrica con guardia pasiva	12 (42,9)*
	Neurocirugía general con guardia pasiva	5 (17,9)*
	Neurocirugía pediátrica con guardia activa de 24 horas	5 (17,9)*
	Neurocirugía general con guardia activa de 24 horas	4 (14,3)*
	Ninguno	2 (7,1)*
Total		38 (100,0)

* Porcentajes dentro de cada dependencia.

FIGURA 2. Disponibilidad de medios de monitoreo por unidad, localidad y financiamiento

Provincia	Localidad	Financiación	PIC	EEG	DTC	PEAT	SayO ₂	PtiO ₂	BIS	Pacientes monitoreados en el último año
B. Aires	Azul	Público								0
B. Aires	Bahía Blanca	Público								9
B. Aires	El Palomar	Público								15
B. Aires	F. Varela	Público								5
B. Aires	La Plata	Público								20
B. Aires	M. del Plata	Privado								4
B. Aires	Olavarría	Público								5
B. Aires	P. Nogués	Público								15
B. Aires	Pilar	Privado								3
B. Aires	San Justo	Público								6
B. Aires	San Martín	Privado								1
B. Aires	San Martín	Público								3
B. Aires	Tandil	Público								1
CABA	CABA	Privado								3
CABA	CABA	Privado								1
CABA	CABA	Público								1
CABA	CABA	Público								66
CABA	CABA	Público								30
CABA	CABA	Público								0
CABA	CABA	Público								4
CABA	CABA	Privado								50
CABA	CABA	Privado								3
CABA	CABA	Privado								4
CABA	CABA	Privado								5
CABA	CABA	Privado								5
Chubut	P. Madryn	Público								2
Córdoba	Córdoba	Público								45
Córdoba	Córdoba	Público								15
San Juan	San Juan	Público								20
Salta	Salta	Público								10
Corrientes	Corrientes	Público								15
Entre Ríos	Paraná	Público								48
Formosa	Formosa	Público								6
Mendoza	Guaymallén	Público								30
Neuquén	Neuquén	Público								10
Santa Fé	Santa Fé	Público								20
Tucumán	SM Tucumán	Público								18
Catamarca	Catamarca	Público								15

Presente | Ausente

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

PIC: monitoreo de presión intracraneana; EEG: electroencefalografía; DTC: doppler transcraneano;

PEAT: potenciales evocados auditivos de tronco; SayO₂: saturación de oxígeno en el golfo de la vena yugular interna;

BIS: índice bisppectral; PtiO₂: presión tisular de oxígeno.

monitoreadas fueron hematoma subdural (n = 10), hematoma intraparenquimatoso (n = 8), hematoma epidural (n = 6) y lesión axonal difusa (n = 4).

DISCUSIÓN

El monitoreo neurocrítico es uno de los pilares para limitar la progresión de las lesiones neurológicas agudas y de la instalación de lesiones secundarias, cuya etiología puede ser traumática, vascular, infecciosa, tumoral o hipóxica.^{9,10} La combinación de diversas formas de neuromonitoreo conforma el monitoreo multimodal, de amplia aplicación en pacientes adultos, pero mínima en pediatría.¹⁰ Aún con bajo nivel de evidencia para soportar su uso, los métodos de neuromonitoreo incluidos en esta encuesta son los que gozan de mayor consenso entre los intensivistas pediátricos.

La tasa de respuesta de esta encuesta fue del 53,3 %, que correspondió a los centros con mayor cantidad de camas y de egresos neurocríticos. Dada la ausencia de un marco de referencia, no se puede inferir la representatividad de la muestra analizada. El Registro Nacional de Establecimientos de Salud¹¹ no cuenta con este detalle. La única aproximación oficial relacionada es la estadística de egresos hospitalarios de 2013,¹² en la que se informan 24497 egresos pediátricos (de 1 mes a 14 años) por causas neurológicas y traumatismo de cráneo, y se desconoce la discriminación por pacientes críticos y generales. Si bien las encuestas han sido cuestionadas como método para obtener información confiable,¹³ en ocasiones, resultan el método más rápido y sencillo para tener una primera aproximación a un tema específico.

La distribución de las UCIP que contaron con neuromonitoreo multimodal muestra una clara concentración en el área metropolitana y en las zonas geográficas más densamente pobladas. La discusión sobre la regionalización plantea la necesidad de disponer de lo siguiente: 1) una herramienta de categorización de unidades, 2) una institución verificadora de esa categorización y 3) el perfil epidemiológico de la población atendida. De lo relevado en este reporte se puede ver la amplia variabilidad en las características: unidades con 4-34 camas, predominio de unidades pequeñas (menos de 10 camas) en el sector privado y ciudades más chicas, y UCIP grandes (10 o más camas) en el sector público y grandes centros urbanos.

Con el objetivo de homogenizar el concepto

de UCIP en la República Argentina, el Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos de la SAP y el Capítulo de Terapia Intensiva Pediátrica de la SATI crearon las normas de categorización de las unidades de cuidados intensivos e intermedios pediátricos en los establecimientos asistenciales en 2014,⁷ donde, en relación con el neuromonitoreo, se hacían recomendaciones sobre cuatro ítems evaluados en esta encuesta: (1) tomografía computada (TC) dentro de la institución disponible las 24 h (exigible), (2) equipo para medir la PIC (exigible) y (3) DTC (deseable), los cuales fueron cubiertos en el 100 %, en el 95 % y en el 95 %, respectivamente. Si bien el 95 % cumplió con el requerimiento de neurocirugía de estas guías (neurocirujano con experiencia en pediatría, disponible en forma activa o pasiva), solo el 25 % refirió disponer del recurso en forma activa. Las guías de la Sociedad Norteamericana de Cuidados Críticos con última actualización de 2004¹⁴ no difieren en su recomendación con respecto a los tres ítems planteados.

CONCLUSIÓN

Si bien la información resultante de una encuesta del tipo presentado aporta conclusiones limitadas, los resultados muestran la necesidad de contar con un registro de UCIP de alcance nacional. Más de la mitad de las UCIP tuvieron afiliación universitaria, contaron con un programa activo de residencia posbásica y se categorizaron como nivel 1. Los recursos se distribuyeron de manera similar entre UCIP con financiación privada y pública; la mayor parte, en centros urbanos o zonas densamente pobladas. Casi todos los hospitales manifestaron contar con Servicio de Neurocirugía, pero solo el 20 %, con guardia activa. ■

Colaboradores

Dra. Mariela Allassia, Dr. Daniel Bergna, Dr. Santiago Blasón, Dra. Sandra Chuchuy, Dra. Karina Cinquegrani, Dr. Luis Clavel, Dra. Analía Fernández, Dr. Hilario Ferrero, Dra. Laura Figueroa, Dra. Yanina Fortini, Dr. Carlos González Cambaceres, Dr. Gustavo González, Dr. Marcelo Itharte, Dr. Roberto Jabornisky, Dr. Facundo Jorro Barón, Dr. Germán Kaltenbach, Dr. Lorenzo Marcos, Dr. Eduardo Mari, Dra. Claudia Meregalli, Dra. María José Montes, Dra. Lorena Moreno, Dra. Noemí Olivello, Dra. Laura Panigazzi, Dra. Daniela Peynado, Dra. Laura Pio, Dra. Rosana Piazza, Dra. Rossana Potala,

Dra. Ana Rodríguez Calvo, Dra. María Gabriela Rodríguez, Dra. Graciela Romero, Dr. Alejandro Siaba Serrate, Dr. Marcelo Terebiznik, Dr. Julio Trentadue, Dra. María Julia Vicario.

REFERENCIAS

1. Peden M, Oyegbite K, Ozanne-Smith J, Hyder AA, et al (eds.). *World Report on Child Injury Prevention*. Geneva: WHO-UNICEF; 2008.
2. Arias López MDP, Boada N, Fernández A, Fernández AL, et al. Performance of the Pediatric Index of Mortality 3 Score in PICUs in Argentina: A Prospective, National Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(12):e653-61.
3. Ibiebele I, Algert CS, Bowen JR, Roberts CL. Pediatric admissions that include intensive care: a population-based study. *BMC Health Serv Res*. 2018; 18(1):264.
4. Namachivayam P, Shann F, Shekerdemian L, Taylor A, et al. Three decades of pediatric intensive care: Who was admitted, what happened in intensive care, and what happened afterward. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11(5):549-55.
5. Dünser MW, Baelani I, Ganbold L. A review and analysis of intensive care medicine in the least developed countries. *Crit Care Med*. 2006; 34(4):1234-42.
6. Bastos PG, Knaus WA, Zimmerman JE, Magalhães A, et al. The importance of technology for achieving superior outcomes from intensive care. Brazil APACHE III Study Group. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7):664-9.
7. Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos de la Sociedad Argentina de Pediatría, Capítulo Terapia Intensiva Pediátrica-Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Normas de categorización, organización y funcionamiento de las Unidades de Cuidados Intermedios Pediátricos en los establecimientos asistenciales. Parte I: Categorización - Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Nivel 1. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(3):284-90.
8. Comité de Gestión, Calidad y Escores SATI. Programa SATI-Q: una experiencia local en Quality Benchmarking. *Rev Argent Ter Intensiva*. 2016; 33(4):1-3.
9. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, Ashwal S, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents-second edition. *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13(Suppl 1):S1-82.
10. Horvat CM, Mtaweh H, Bell MJ. Management of the Pediatric Neurocritical Care Patient. *Semin Neurol*. 2016; 36(6):492-501.
11. Argentina. Secretaría de Salud de la Nación. Listado Establecimientos de Salud Asentados en el Registro Federal (REFES). [Acceso: 17 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://datos.gob.ar/dataset/salud-listado-establecimientos-salud-asentados-registro-federal-refes>.
12. Argentina. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Egresos de Establecimientos Oficiales por Diagnóstico: año 2013. 2015;11(4). [Acceso: 25 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/07/Serie11Nro14.pdf>.
13. Starr S. Survey research: we can do better. *J Med Libr Assoc*. 2012; 100(1):1-2.
14. Rosenberg DI, Moss MM, American Academy of Pediatrics Section on Critical Care, American Academy of Pediatrics Committee on Hospital Care. Guidelines and levels of care for pediatric intensive care units. *Pediatrics*. 2004; 114(4):1114-25.

Encuesta sobre conocimiento, hábitos de prescripción y manejo de la fiebre en pediatras de un hospital pediátrico

Survey on knowledge, prescription habits, and management of fever among pediatricians at a children's hospital

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

- 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:

Dr. Norberto D. Giglio: norbergiglio@gmail.com

Financiamiento: Este estudio recibió colaboración irrestricta del laboratorio Sanofi Aventis, utilizado para el material de las encuestas, y una beca educacional de 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: 23-4-2019

Aceptado: 28-10-2019

RESUMEN

Introducción. Existen discrepancias en el abordaje de la fiebre por parte de los pediatras. El objetivo fue describir conocimientos, hábitos de prescripción e indicaciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico de la fiebre por parte de los médicos de un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires.

Material y métodos. Estudio observacional, descriptivo, analítico, de corte transversal, realizado en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez durante 2018.

Resultados. Se realizaron 100 encuestas. El 37 % de los pediatras siempre indicaba medios físicos, mientras que el 54 %, ocasionalmente. El 68 % alternaba antitérmicos, aunque el 72 % consideraba que esta práctica aumentaba el riesgo de toxicidad. El 32 % respondió que el tratamiento precoz disminuía el riesgo de convulsiones.

Conclusiones. Existen hábitos de prescripción e indicaciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico de la fiebre por parte de los pediatras con escasa evidencia de su eficacia.

Palabras clave: fiebre, antipiréticos, personal de salud, encuestas y cuestionarios.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.209>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.209>

Cómo citar: Giglio ND, Talamona N, Castellano V, Sabbaj L, Gentile Á. Encuesta sobre conocimiento, hábitos de prescripción y manejo de la fiebre en pediatras de un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):209-213.

INTRODUCCIÓN

Si bien existe un número considerable de recomendaciones para el manejo de la fiebre,^{1,2} numerosos estudios describen discrepancias en el abordaje por parte de los pediatras.³⁻⁶ La ansiedad y la incertidumbre sobre la posible gravedad del cuadro que genera la fiebre, o fiebrefobia, origina consultas reiteradas, pedidos de alternancia o combinación de antitérmicos por parte de los padres.

Estas condiciones podrían explicar las discrepancias de tratamiento descritas. El objetivo de este estudio fue detallar conocimientos, hábitos de prescripción e indicaciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico de la fiebre por parte de los médicos de un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, analítico, de corte transversal, desde agosto a octubre de 2018, a través de una encuesta voluntaria autoadministrada. Se incluyeron médicos pediatras del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de la Ciudad de Buenos Aires que realizaban atención ambulatoria en su práctica habitual, tanto pública como privada. Fueron excluidos aquellos pediatras que participaron

del desarrollo e implementación del protocolo y médicos que realizaban la Residencia en Pediatría.

Se realizó el muestreo por conveniencia según la disponibilidad del profesional. Con la validación previa de forma y contenido del cuestionario, mediante una prueba piloto de 10 pediatras, se recabaron datos demográficos, percepciones de riesgo/beneficio de tratar la fiebre y hábitos de prescripción de antitérmicos (ver *Anexo* en formato electrónico). Para la presentación de resultados, se realizó un análisis descriptivo que incluyó, para las variables cuantitativas, la media y mediana, y, para las categóricas, los porcentajes.

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

RESULTADOS

Se realizaron un total de 100 encuestas; todos aceptaron participar. El 84 % de los pediatras fueron de sexo femenino, y la mediana de edad fue 35 años (rango intercuartílico –RIC–: 31-47). La media para los años de ejercicio profesional fue de 9,8 años, mediana de 5 años (RIC: de 1,5 a 18).

En cuanto al diagnóstico de fiebre, el 83 % (intervalo de confianza –IC– del 95 %: 74,6-89,4) de los pediatras lo consideraron con temperaturas de 38 °C o más; un 15 % (IC 95 %: 8,9-23,2), con valores entre 37,5 °C y 37,9 °C, y un 2 % (IC 95 %: 0,3-6,4), con 37 °C. En cuanto al valor de temperatura para prescribir un antitérmico, el 75 % (IC 95 %: 65,8-82,7) informó que los indicaba a una temperatura promedio de 38 °C; un 15 % (IC 95 %: 8,9-23,2), a partir de 37,8 °C; un 6 % (IC 95 %: 2,5-12), a partir de 37,5 °C; un 2 % (IC 95 %: 0,3-6,4), con 37,9 °C, y el restante 2 % (IC 95 %: 0,3-6,4), a partir de 37,7 °C. El 37 % (IC 95 %: 28-46,8) de los pediatras informó que siempre indicaba medios físicos, como baños o paños húmedos, para tratar la fiebre, mientras que el 54 % (IC 95 %: 44,1-63,6) los indicaba en algunas ocasiones.

En la *Tabla 1*, se describen los patrones de prescripción de antitérmicos, en los que se detallan los antifebriles prescritos según edad, hábitos de alternancia y/o combinación. En la *Tabla 2*, se indica el patrón de prescripción de antitérmico según el valor de fiebre. En la *Tabla 3*, se describen los objetivos terapéuticos y las creencias de los pediatras sobre el manejo de la fiebre.

En cuanto a las complicaciones que ocasionaba la fiebre, el 24 % (IC 95 %: 16,4-33,1) contestó que

podría dar convulsiones; el 41 % (IC 95 %: 31,7-50,9), deshidratación, y el 45 % (IC 95 %: 35,5-54,8), ningún daño. Cuando se les preguntó sobre el riesgo de convulsiones febriles, el 32 % (IC 95 %: 23,4-41,6) respondió que el tratamiento precoz disminuía el riesgo de padecer este cuadro; un 63 % (IC 95 %: 53,2-72) contestó que no lo disminuía, y un 5 % (IC 95 %: 1,8-10,7) lo desconocía.

Se analizó si se habían presentado diferencias en los años de recibidos y la alternancia de antifebriles, y no se obtuvieron diferencias significativas entre 10 o más años de pediatra y alternancia de antitérmicos (*odds ratio* –OR– 0,96; IC 95 %: 0,35-2,5); también entre 20 o más años de pediatra y alternancia de antitérmicos (OR 0,86; IC 95 %: 0,21-2,9).

TABLA 1. Prescripción de antitérmicos según la edad de los pacientes y hábitos de alternancia

Pediatras, n = 100		Porcentaje
Antitérmico prescrito*	≥ 6 meses:	
	Ibuprofeno	100 % (IC 95 %: 97-100)
	Dipirona	49 % (IC 95 %: 39,3-58,8)
	Paracetamol	18 % (IC 95 %: 11,4-26,4)
	< 6 meses:	
	Paracetamol	100 % (IC 95 %: 97-100)
Alternancia de antitérmico	Sí/a veces	68 %, (IC 95 %: 58,4-76,6)
	No	32 %, (IC 95 %: 23,4-41,6)
Tipo de antitérmico que alterna (n = 68)		
	Ibuprofeno/paracetamol	39 % (IC 95 %: 26,8-48,8)
	Ibuprofeno/dipirona	38 % (IC 95 %: 28,9-47,8)
	Paracetamol/dipirona	1 % (IC 95 %: 0,05-4,8)

* Pregunta multirrespuesta.

TABLA 2. Indicación de antitérmicos según el nivel de temperatura

Temperatura	38-38,5 °C	38,6-39 °C	> 39 °C
Paracetamol	30 (21,6-39,5)**	13 (7,4-20,7)	10 (5,2-17,1)
Ibuprofeno	88 (80,5-93,3)	93 (86,6-96,9)	79 (70,2-86,1)
Dipirona	10 (5,2-17,1)	24 (16,4-33,09)**	43 (33,5-52,8)**

El ibuprofeno ha sido el antitérmico más prescrito en los 3 niveles de temperatura de la tabla.

** Se aclara que, del total de los pediatras que prescribieron paracetamol, el número de los que lo preferían a temperaturas bajas fue estadísticamente significativo con relación a temperaturas más altas. Del total de los que prescribieron dipirona, el número de los que lo preferían a temperaturas más altas fue, de manera estadística, significativamente mayor cuando se comparó con las temperaturas más bajas.

TABLA 3. Objetivos del tratamiento antitérmico y consideraciones acerca de la alternancia de antipiréticos

Pediatras, n = 100		Porcentaje
Objetivo del tratamiento antitérmico*	Mejorar el confort.	94 % (IC 95 %: 89,9-97,5)
	Bajar la temperatura.	50 % (IC 95 %: 40,3-60,2)
	Evitar las complicaciones.	21 % (IC 95 %: 13,9-29,8)
¿Combinar o alternar antitérmicos aumenta el riesgo de toxicidad de efectos adversos?	Sí.	72 % (IC 95 %: 62,6-80,1)
	No.	19 % (IC 95 %: 12,2-27,6)
	No sé.	8 % (IC 95 %: 3,8-14,6)
¿Considera que alternar antitérmicos ayuda a calmar la ansiedad de los padres?	Sí.	78 % (IC 95 %: 69-85,3)
	No.	6 % (IC 95 %: 2,47-12,1)
	No sé.	16 % (IC 95 %: 9,7-24,2)
¿Considera que la indicación de antibióticos ayuda a calmar la ansiedad de los padres?	Sí.	64 % (IC 95 %: 54,2-73)
	No.	20 % (IC 95 %: 13-28,7)
	No sé.	16 % (IC 95 %: 9,7-24)

* Pregunta multirrespuesta.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que una proporción relevante de los pediatras tratan la fiebre sobre la base de prácticas y percepciones de riesgo que difieren de la mayoría de las recomendaciones de tratamiento. Por ejemplo, del 68 % de los pediatras que alternan antitérmicos, más de un tercio utilizan antifebriles con el mismo mecanismo de acción y toxicidad. Entonces, ¿por qué la mayoría de los pediatras continúan alternando antitérmicos si esta práctica ya fue descrita en nuestro medio y existe una advertencia sobre los riesgos de toxicidad?^{3,7,8}

Algunas cuestiones, como la discordancia entre las recomendaciones de diferentes asociaciones y agencias que describen Chiappini y col.,⁵ en su revisión, así como la percepción de bajo riesgo de toxicidad asociado a la alternancia por parte de los pediatras, podrían explicar esta conducta. Por ejemplo, algunas publicaciones del Comité de Drogas de la Academia Americana de Pediatría no la contraindican, al basarse en el postulado de que no existe suficiente evidencia para refutar o aceptar esta práctica.⁹ En ese sentido, el *National Institute for Health and Care Excellence* de Inglaterra¹ y el Departamento de Salud Pública de Australia¹⁰ recomiendan la alternancia, pero solo en los casos de falla de tratamiento con la monoterapia, con el objetivo de mejorar el estado general del paciente. Finalmente, la Academia Americana de Medicina Familiar, las guías italianas, sudafricanas y de Nueva Gales del Sur no recomiendan esta última práctica por el potencial riesgo de toxicidad. Por este motivo, la mayoría de los autores aceptan que no se cuenta con evidencia necesaria para promover la alternancia y se recomienda la monoterapia como primera línea de tratamiento.^{5,9}

Por el contrario, dada la baja incidencia de eventos adversos graves asociados a los antitérmicos, los pediatras podrían considerar *a priori* que la alternancia es una prescripción de bajo riesgo. De todas formas, esta potencial evaluación de bajo riesgo resulta insuficiente, posiblemente, debido a que la mayoría de los estudios con antifebriles tienen como objetivo evaluar la eficacia y, por lo tanto, no cuentan con el poder suficiente para detectar efectos adversos graves y poco frecuentes relacionados con la alternancia.

En cuanto al uso de medios físicos y su cuestionada efectividad, también nuestros resultados son similares a los publicados por otros autores. Por ejemplo, Melamud y col.,³ describen,

en su cuestionario, un 96 % de utilización; Chiappini y col.,¹¹ muestran que el 78,5 % de los pediatras indicaban medios físicos, y García Puga y col.,⁴ que el 93,6 % recomendaban el baño térmico o paños fríos. Straface y col.,¹² describen que un 47 % de los pediatras utilizan paños fríos.

Si bien no ha sido el objetivo de este estudio demostrar qué factores podrían predisponer a los pediatras a continuar indicando medios físicos, es posible que se deba al bajo riesgo de esta práctica, al desconocimiento de las recomendaciones actuales o que esté relacionado con los requerimientos de los padres, condición que podría disminuir su ansiedad. En relación con la percepción de riesgo de la fiebre, está demostrado que los antitérmicos no son útiles para prevenir las convulsiones febriles. Un 32 % de los pediatras respondió que se podían prevenir, hecho que también podría justificar un sobreuso de la medicación. Mayores proporciones sobre esta percepción en los profesionales de la salud fueron publicadas por otros autores sobre la base de la misma pregunta.^{6,13,14} Finalmente, algunas de estas estrategias de manejo de la fiebre caracterizadas como de riesgo o ineficaces podrían estar influenciadas con la ansiedad de los padres frente al niño febril.

En cuanto a la preferencia sobre cómo se prescriben los antitérmicos, del total de los pediatras que indicaron paracetamol, el número de los que lo preferían a temperaturas bajas fue estadísticamente significativo con relación a temperaturas más altas. Del total de los que prescribieron dipirona, el número de pediatras que lo preferían a temperaturas más altas fue, de manera estadística, significativamente mayor cuando se comparó con las temperaturas más bajas. La preferencia por el uso de dipirona con valores de temperatura elevada podría justificarse con que se mantuvo la normotermia por mayor tiempo en ensayos clínicos.¹⁵ Respecto del uso de ibuprofeno, el patrón de prescripción de este medicamento no mostró una tendencia clara en relación con el valor de temperatura y fue el antitérmico más usado. Estos últimos resultados fueron diferentes a los de Straface y col.¹² donde el paracetamol fue el antitérmico más utilizado.

Por último, existe una clara diferencia en el patrón de prescripción de estos fármacos en los niños menores de 6 meses, en los que se indica solo el paracetamol [Ministerio de Salud, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición N° 5306 (2017)]. Esta conducta

puede relacionarse con los prospectos de los fármacos más usados en la Argentina, en los que se aclara que no se ha establecido la seguridad del ibuprofeno en los menores de 6 meses y que el paracetamol se puede usar desde el nacimiento [Ministerio de Salud, ANMAT). Disposición N° 1459 (2017)].

Establecer asociaciones entre factores que condicionan los hábitos de prescripción descritos no ha sido el objetivo de este trabajo. De todas formas, los hallazgos observados plantean el desarrollo de nuevas investigaciones para confirmar o refutar nuestras hipótesis, como, por ejemplo, el desarrollo de un estudio de utilización de medicamentos que permita establecer asociaciones entre los hábitos de prescripción y los factores asociados.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio revela que existen hábitos de prescripción e indicaciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico de la fiebre por parte de los pediatras con escasa evidencia de su eficacia. ■

REFERENCIAS

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fever in under 5s: assessment and initial management. 2017. [Acceso: 1 de marzo de 2019]. Disponible en: guidance.nice.org.uk/cg160.
2. Bruno M, Ellis A, Ferolla M, De Cristofano 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. Melamud A, Suwezda A, Matamoros, Ringuelet L. Indicación de antitérmicos por médicos pediatras. Internet como modalidad de recolección de datos. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(5):404-8.
4. García Puga JM, Garrido Torrecillas FJ, Hernández Morillas D, Castillo Díaz L, et al. Análisis del conocimiento y manejo de la fiebre por parte de pediatras y residentes en relación a un proceso asistencial establecido. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2012; 14(54):115-26.
5. Chiappini E, Bortone B, Galli L, De Martino M. Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II. *BMJ Open*. 2017; 7(7):e015404.
6. Martins M, Abecasis F. Healthcare professionals approach pediatric fever significantly different ways and fever phobia is not just limited to parents. *Acta Paediatr*. 2016; 105(7):829-33.
7. Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Greensher J. Alternating antipyretics: Is this an alternative? *Pediatrics*. 2000; 105(5):1009-12.
8. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr*. 1998; 132(1):22-7.
9. Wong T, Stang A, Ganshorn H, Hartling L, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Evid Based Child Health*. 2014; 9(3):675-729.
10. South Australian Child Health Clinical Network. Fever without a focus in infants and children excluding the newborn. 2013. [Acceso: 28 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/812ad70040d041b4972cbf40b897efc8/Fever+without+Focus_Apr2015.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-812ad70040d041b4972cbf40b897efc8-mOXZyOF.
11. Chiappini E, Parretti A, Becherucci P, Pierattelli M, et al. Parental and medical knowledge and management of fever in Italian pre-school children. *BMC Pediatr*. 2012; 12:97.
12. Straface R, Balco R, Magariños M, Rueda M, et al. Conocimientos, creencias y conductas de padres y pediatras frente al niño febril de 1 a 24 meses de edad. *Arch. Arg. Pediatr*. 2001;99(6):1-18.
13. Dong L, Jin J, Lu Y, Jiang L, et al. Fever phobia: a comparison survey between caregivers in the inpatient ward and caregivers at the outpatient department in a children's hospital in China. *BMC Pediatr*. 2015; 15:163.
14. Piñero Pérez R, García Montalvo J, Sanz González P, Falomir Carrasco R, et al. Fiebre-fobia nosocomial: un miedo contagioso. *Acta Pediatr Esp*. 2017; 75(9-10):88-95.
15. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, et al. Antipyretic effects of dipyrrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001; 40(6):313-24.

ANEXO

ENCUESTA ANÓNIMA

1. Sexo: 1. F. 2. M.
2. Edad: _____
3. ¿Cuántos años de pediatra tiene desde que terminó la residencia? _____
4. ¿Qué valor de temperatura considera fiebre? _____
5. ¿Utiliza antitérmicos con un valor determinado de temperatura? ¿Cuál? _____
6. ¿Indica medios físicos para bajar la temperatura?
 1. Siempre. 2. A veces. 3. Nunca.
7. Medio/s físico/s utilizado/s: 1. Paños con alcohol. 2. Paños de agua.
 3. Baño de agua tibia. 4. Baño de agua fría. 4. Otros: _____

8. ¿Qué antitérmico prescribe, según sus preferencias, a sus pacientes?

	Menor de 6 meses	A partir de los 6 meses
Paracetamol		
Ibuprofeno		
Dipirona		
Otro		

9. ¿Qué antitérmico prescribe, según sus preferencias, de acuerdo con la temperatura de sus pacientes?

	38-38,5 °C	38,5-39 °C	Más de 39 °C
Paracetamol			
Ibuprofeno			
Dipirona			
Otro			

10. ¿Cuál es el intervalo entre dosis que indica?: _____
11. ¿Alternar antipiréticos (los administra con intervalos entre ambos) cuando sus pacientes tienen fiebre?
1. Sí. 2. No. 3. A veces.
12. ¿Cuáles son los antitérmicos que alterna con mayor frecuencia (1 o más)?
1. Paracetamol/dipirona. 2. Ibuprofeno/paracetamol. 3. Ibuprofeno/dipirona
4. Otros: _____.
13. ¿Considera que alternar antitérmicos ayuda a calmar la ansiedad de los padres?
1. Sí. 2. No. 3. No sé.
14. ¿Considera que la indicación de antibióticos ayuda a calmar la ansiedad de los padres?
1. Sí. 2. No. 3. No sé.
15. ¿Combinar o alternar antitérmicos aumenta el riesgo de toxicidad de efectos adversos?
1. Sí. 2. No. 3. No sé.
16. ¿El tratamiento precoz disminuye el riesgo de convulsiones febriles?
1. Sí. 2. No. 3. No sé.
17. ¿Cuál es el objetivo que busca cuando prescribe antitérmicos? (Puede indicar una o más opciones):
1. Bajar la temperatura.
2. Evitar las complicaciones de la fiebre.
3. Mejorar el confort de su paciente.
4. No sé.
18. ¿Cuáles son los daños que ocasiona la fiebre? (Puede indicar una o más opciones):
1. Daño cerebral. 2. Convulsiones. 3. Muerte.
4. Deshidratación. 5. Ninguno. 6. No sé.

Current status of pediatric neurocritical care in Argentina

Pablo Neira, M.D.^a, Ezequiel Monteverde, M.D.^a, Augusto Pérez, M.D.^b, Gastón Morales, M.D.^a and Luis Landry, M.D.^c

ABSTRACT

Introduction. Patients with neurocritical injuries account for 10-16 % of pediatric intensive care unit (PICU) admissions and frequently require neuromonitoring.

Objective. To describe the current status of neuromonitoring in Argentina.

Methods. Survey with 37 questions about neuromonitoring without including patients' data. Period: April-June 2017.

Results. Thirty-eight responses were received out of 71 requests (14 districts with 11 498 annual discharges). The PICU/hospital bed ratio was 21.9 (range: 4.2-66.7). Seventy-four percent of PICUs were public; 61 %, university-affiliated; and 71 %, level I. The availability of monitoring techniques was similar between public and private (percentages): intracranial pressure (95), electroencephalography (92), transcranial Doppler (53), evoked potentials (50), jugular saturation (47), and bispectral index (11). Trauma was the main reason for monitoring.

Conclusion. Except for intracranial pressure and electroencephalography, neuromonitoring resources are scarce and active neurosurgery availability is minimal. A PICU national registry is required.

Key words: traumatic brain injury, status epilepticus, intensive care units, pediatrics, intracranial pressure.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.204>

To cite: Neira P, Monteverde E, Pérez A, Morales G, Landry L. Current status of pediatric neurocritical care in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):204-209.

INTRODUCTION

Acute neurological injuries are a common cause of morbidity and mortality in pediatrics¹ and a frequent reason for hospitalization, which accounts for 10-16 % of pediatric intensive care unit (PICU) admissions in Argentina and 8-10 % in series from other regions,^{3,4} with a growing trend. As per the data of the Pediatric Index of Mortality 3 (PIM3) validation study, which included 49 PICUs from Argentina between 5/15/16 and 2/15/17, this group of patients accounted for 13.7 % of admissions, and the most common diagnosis were convulsive *status epilepticus*, trauma and infections (70 % of all admissions), followed by vascular conditions, hydrocephalus and tumors. Even though this group of patients does not represent the most frequent reason for admission (respiratory diseases do), its associated high mortality rate (9.5 % vs. 8.0 %, overall mortality) gives relevance to it.²

For these reasons, and given that a planned and careful establishment of a PICU may reduce mortality up to 50 %, ^{5,6} it is critical to know its specific response capacity in Argentina. Even though the Argentine Society of Pediatrics (Sociedad Argentina de Pediatría, SAP)—through the National Committee of Emergencies and Critical Care—and the Argentine Society of Intensive Care (Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, SATI)—through its Pediatric Intensive Care Chapter—developed specific standards⁷ that include a section regarding requirements for the care of patients with this condition, no national assessment of such capacity has been carried out to date.

With the aim of describing the current status of pediatric neurocritical care in Argentina, this study was conducted based on an electronic survey.

METHODS

Given that there is no PICU national registry, nor is there a national official regionalization policy, a search of units was performed based on the following criteria: 1) publications in the last 10 years; 2) participation in the SATI quality program (SATI-Q);⁸ and 3) those in charge of

- a. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
- b. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- c. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

Pablo Neira, M.D.: pabloneiramoreno@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-6-2019

Accepted: 10-16-2019

other PICUs were contacted for belonging to one of the two main scientific societies in the country (SAP and SATI).

A survey consisting of 15 general questions about the PICU and 18 specific questions about neurocritical care was developed; questions included neuromonitoring strategies such as intracranial pressure (ICP) monitoring, electroencephalography, transcranial Doppler (TCD), brainstem auditory evoked potentials (BAEPs), jugular bulb oxygen saturation (SjO₂), bispectral index (BIS), brain tissue oxygen pressure (PbtO₂), cerebral microdialysis (CMD), and 4 questions regarding neurocritical treatment and monitoring indications (see *Annex* for details). The survey was done with Google Forms® and was emailed to the selected PICU points of contact; each PICU could only answer the form once. This survey was filled in at each PICU and submitted electronically to the principal investigator. None of the questions included data of individual patients. Data were collected between April and June 2017.

A statistical, descriptive analysis was done; categorical data were described as number and proportion (%), and numerical data as mean and standard deviation or median and interquartile range. Categorical outcome measures were compared with the χ^2 test, and numerical outcome

measures with the Student's *t* test or the Wilcoxon rank-sum test, as applicable.

Data were downloaded directly from the electronic form collection sheet, saved in .csv format, and analyzed with the free R software, version 3.3.3 (2017-03-06), and the RStudio graphical interface, version 1.0.143.

RESULTS

Seventy-one key PICUs were identified based on the criteria mentioned above; the points of contact at the units were invited to participate and 38 of them submitted their responses (53.3 %). Data submitted corresponded to 14 autonomous districts (12 provinces and the Autonomous City of Buenos Aires [CABA]); in total, 11 498 annual discharges were reported (mean: 303; range: 50-999). The mean total PICU/pediatric bed ratio was 21.9 (range: 4.2-66.7) (*Table 1*).

Out of the 38 units, 10 were private (26 %) and 28, public (74 %). Public units accounted for 75 % of discharges. There were 23 university PICUs (61 %): such institutional affiliation corresponded to 50 % of private PICUs (*n* = 5) and 64 % (*n* = 18) of public ones. Sixty-three percent (*n* = 23) reported having an active post-basic residency program (20 % of private PICUs and 79 % of public ones), and 71 % (*n* = 27) classified themselves as level I (80 % of private units and

TABLE 1. Current status of pediatric neurocritical care in Argentina. Participating units by geographical district

Province	Institutions (n)	Hospital beds (n)	PICU beds (n)	Annual discharges* (n)
Buenos Aires	13	1016	159	3333
CABA	12	1215	146	3771
Chubut	1	18	5	120
Córdoba	2	320	23	1020
Corrientes	1	130	15	250
Entre Ríos	1	180	14	300
Formosa	1	12	6	154
Mendoza	1	200	16	500
Neuquén	1	30	7	130
Santa Fe	1	190	12	440
Tucumán	1	220	16	280
Catamarca	1	70	10	170
Salta	1	230	16	480
San Juan	1	52	24	550
Total	38	3883	469	11 498

* For 2016.

CABA: Autonomous City of Buenos Aires.

68 % of public ones) (Table 2).

Regarding the Department of Neurosurgery, only 21 % (n = 8) referred having a neurosurgeon on 24-hour duty (pediatric or general) (Table 3); all of these institutions were public. The 10 private centers stated having a pediatric neurosurgeon on call.

The distribution of neuromonitoring methods used in the PICUs was similar between public and private units (Figure 1); being ICP and electroencephalography the most widely available, and PbtO₂, BIS and CMD, the least (all comparisons were not statistically significant). The number of monitored patients in the previous 12 months was higher in the most densely populated regions (Figure 2). The most frequently used monitoring methods reported by the units were ICP (n = 36), electroencephalography (n = 36), TCD (n = 20), SjO₂ (n = 18), and BAEPs (n = 19).

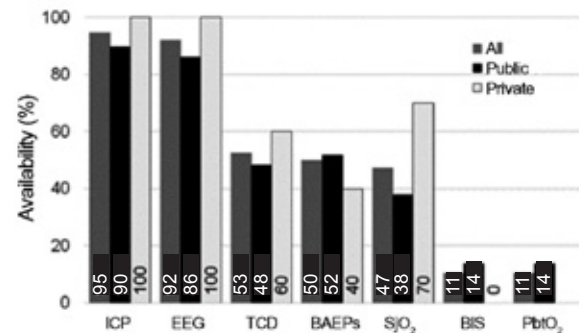
The most common reason for monitoring was clearly head trauma (76 % of PICUs, n = 29), and the rest was distributed among tumors (n = 3), *status epilepticus* (n = 3) and central nervous system (CNS) infections (n = 1). The most commonly monitored trauma injuries were subdural hematoma (n = 10), intraparenchymal

hematoma (n = 8), epidural hematoma (n = 6), and diffuse axonal injury (n = 4).

DISCUSSION

Neurocritical monitoring is one of the cornerstones to limit the progression of acute neurological injuries and the development

FIGURE 1. Availability of monitoring methods



ICP: intracranial pressure monitoring; EEG: electroencephalography; TCD: transcranial Doppler; BAEPs: brainstem auditory evoked potentials; SjO₂: jugular bulb oxygen saturation; BIS: bispectral index; PbtO₂: brain tissue oxygen pressure. Cerebral microdialysis (CMD) was not included in the figure since no center reported its availability.

TABLE 2. Categorization of pediatric intensive care units according to financing

Dependence	PICU category	PICU (n)	PICU (%)	Annual discharges (mean, range)
Private	Level-I PICU	8	80,0	289 (50-800)
	Level-II PICU	2	20,0	260 (120-400)
Public	Level-I PICU	19	67,9	355 (120-999)
	Level-II PICU	9	32,1	214 (60-650)
Total		38		

PICU: pediatric intensive care unit.

TABLE 3. Type of Department of Neurosurgery according to payor

Dependence	Department of Neurosurgery	n (%)
Private	Pediatric neurosurgery with an on-call service	10 (100.0)*
Public	Pediatric neurosurgery with an on-call service	12 (42.9)*
	General neurosurgery with an on-call service	5 (17.9)*
	Pediatric neurosurgery on 24-hour duty	5 (17.9)*
	General neurosurgery on 24-hour duty	4 (14.3)*
	None	2 (7.1)*
	Total	38 (100.0)

* Percentages within each dependence.

of secondary injuries whose etiology can be traumatic, vascular, infectious, tumoral or hypoxic.^{9,10} The combination of different modalities of neuromonitoring is part of multimodal monitoring, which is widely used in adult patients, but rarely in pediatrics.¹⁰ In spite of the low level of evidence supporting its use, the neuromonitoring methods included in this

survey are those with a higher consensus among pediatric intensivists.

The rate of response to this survey was 53.3 %, which corresponded to the centers with more beds and discharges of neurocritical patients. Given the lack of a reference framework, it is not possible to infer the representativeness of the analyzed sample. The National Registry of

FIGURE 2. Availability of monitoring methods by unit, city and financing

Province	City	Financing	ICP	EEG	TCD	BAEPs	SjO ₂	PbtO ₂	BIS	Patients monitored in the last year
B. Aires	Azul	Public	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	0
B. Aires	Bahía Blanca	Public	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	9
B. Aires	El Palomar	Public	Present	Present	Absent	Absent	Present	Absent	Absent	15
B. Aires	F. Varela	Public	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	5
B. Aires	La Plata	Public	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Present	20
B. Aires	M. del Plata	Private	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	4
B. Aires	Olavarría	Public	Present	Present	Absent	Absent	Present	Absent	Absent	5
B. Aires	P. Nogués	Public	Present	Present	Absent	Absent	Present	Absent	Absent	15
B. Aires	Pilar	Private	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	3
B. Aires	San Justo	Public	Present	Present	Absent	Absent	Present	Absent	Absent	6
B. Aires	San Martín	Private	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	1
B. Aires	San Martín	Public	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	3
B. Aires	Tandil	Public	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	1
CABA	CABA	Private	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	3
CABA	CABA	Private	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	1
CABA	CABA	Public	Present	Present	Absent	Absent	Present	Absent	Absent	1
CABA	CABA	Public	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Present	Present	66
CABA	CABA	Public	Present	Present	Absent	Absent	Present	Present	Present	30
CABA	CABA	Public	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	0
CABA	CABA	Public	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	4
CABA	CABA	Private	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	50
CABA	CABA	Private	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	3
CABA	CABA	Private	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	4
CABA	CABA	Private	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	5
CABA	CABA	Private	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	5
Chubut	P. Madryn	Public	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	2
Córdoba	Córdoba	Public	Present	Present	Absent	Absent	Present	Absent	Absent	45
Córdoba	Córdoba	Public	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	15
San Juan	San Juan	Public	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	20
Salta	Salta	Public	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	10
Corrientes	Corrientes	Public	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	15
Entre Ríos	Paraná	Public	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	48
Formosa	Formosa	Public	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	6
Mendoza	Guaymallén	Public	Present	Present	Absent	Present	Absent	Present	Present	30
Neuquén	Neuquén	Public	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	10
Santa Fe	Santa Fe	Public	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	20
Tucumán	SM Tucumán	Public	Present	Present	Absent	Present	Absent	Absent	Absent	18
Catamarca	Catamarca	Public	Present	Present	Absent	Present	Absent	Present	Absent	15

Present Absent

CABA: Autonomous City of Buenos Aires.

ICP: intracranial pressure monitoring; EEG: electroencephalography; TCD: transcranial Doppler;

BAEPs: brainstem auditory evoked potentials; SjO₂: jugular bulb oxygen saturation; BIS: bispectral index;

PbtO₂: brain tissue oxygen pressure.

Health Facilities¹¹ does not have this piece of data. The only related official approximation is the 2013 statistics of hospital discharges,¹² which reports 24 497 pediatric discharges (from 1 month to 14 years old) due to neurological causes and head trauma, and no distinction is made between critical and general patients. Even though surveys have been questioned as a method to gather reliable information,¹³ they sometimes are the quickest and simplest way to have a first approach to a given topic.

The distribution of PICUs with multimodal monitoring is highly concentrated in the metropolitan area and in the most densely populated geographical areas. The discussion on regionalization points out the need to have: 1) a tool to categorize units, 2) an institution that verifies such categorization, and 3) the epidemiological profile of the treated population. The findings of this report disclose a great variability of characteristics: units with 4-34 beds, the prevalence of small units (less than 10 beds) in the private sector and smaller cities, and bigger PICUs (10 beds or more) in the public sector and big urban areas.

For the purpose of unifying the concept of a PICU in Argentina, the National Committee of Emergencies and Critical Care of SAP and the Pediatric Intensive Care Chapter of SATI defined standards for the categorization of pediatric intermediate and intensive care units in health care facilities in 2014,⁷ which provided recommendations on four items assessed in this study in relation to neuromonitoring: (1) computed tomography (CT) in the institution available 24 hours per day (required), (2) equipment to measure ICP (required), and (3) TCD (desirable), which were available in 100 %, 95 % and 95 %, respectively. Even though 95 % met the neurosurgery requirement proposed by these guidelines (a neurosurgeon experienced in pediatrics, on call or on duty), only 25 % reported having such professional on duty. The guidelines of the Society of Critical Care Medicine, with its latest update in 2004,¹⁴ offer consistent recommendations in relation to the three proposed items.

CONCLUSION

Even though the data provided by this type of survey leads to limited conclusions, the results reveal the need for a national PICU registry. More than half of PICUs were university-affiliated, had an active post-basic residency program and

were level I. Resources were similarly distributed between PICUs with private and public financing; most of them were in urban or densely populated areas. Almost every hospital reported having a Department of Neurosurgery, but only 20 % on duty. ■

Collaborators

Mariela Allassia, M.D., Daniel Bergna, M.D., Santiago Blasón, M.D., Sandra Chuchuy, M.D., Karina Cinquegrani, M.D., Luis Clavel, M.D., Analía Fernández, M.D., Hilario Ferrero, M.D., Laura Figueroa, M.D., Yanina Fortini, M.D., Carlos González Cambaceres, M.D., Gustavo González, M.D., Marcelo Itharte, M.D., Roberto Jabornisky, M.D., Facundo Jorro Barón, M.D., Germán Kaltenbach, M.D., Lorenzo Marcos, M.D., Eduardo Mari, M.D., Claudia Meregalli, M.D., María José Montes, M.D., Lorena Moreno, M.D., Noemí Olivello, M.D., Laura Panigazzi, M.D., Daniela Peynado, M.D., Laura Pio, M.D., Rosana Piazza, M.D., Rossana Poterala, M.D., Ana Rodríguez Calvo, M.D., María Gabriela Rodríguez, M.D., Graciela Romero, M.D., Alejandro Siaba Serrate, M.D., Marcelo Terebiznik, M.D., Julio Trentadue, M.D., María Julia Vicario, M.D.

REFERENCES

1. Peden M, Oyegbite K, Ozanne-Smith J, Hyder AA, et al (eds.). *World Report on Child Injury Prevention*. Geneva: WHO-UNICEF; 2008.
2. Arias López MDP, Boada N, Fernández A, Fernández AL, et al. Performance of the Pediatric Index of Mortality 3 Score in PICUs in Argentina: A Prospective, National Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(12):e653-61.
3. Ibiebele I, Algert CS, Bowen JR, Roberts CL. Pediatric admissions that include intensive care: a population-based study. *BMC Health Serv Res*. 2018; 18(1):264.
4. Namachivayam P, Shann F, Shekerdeman L, Taylor A, et al. Three decades of pediatric intensive care: Who was admitted, what happened in intensive care, and what happened afterward. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11(5): 549-55.
5. Dünser MW, Baelani I, Ganbold L. A review and analysis of intensive care medicine in the least developed countries. *Crit Care Med*. 2006; 34(4):1234-42.
6. Bastos PG, Knaus WA, Zimmerman JE, Magalhães A, et al. The importance of technology for achieving superior outcomes from intensive care. Brazil APACHE III Study Group. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7):664-9.
7. Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos de la Sociedad Argentina de Pediatría, Capítulo Terapia Intensiva Pediátrica-Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Normas de categorización, organización y funcionamiento de las Unidades de Cuidados Intermedios Pediátricos en los establecimientos asistenciales. Parte I: Categorización - Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Nivel 1. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(3):284-90.
8. Comité de Gestión, Calidad y EscORES SATI. Programa

- SATI-Q: una experiencia local en Quality Benchmarking. *Rev Argent Ter Intensiva*. 2016; 33(4):1-3.
9. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, Ashwal S, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents - second edition. *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13(Suppl 1):S1-82.
 10. Horvat CM, Mtaweh H, Bell MJ. Management of the Pediatric Neurocritical Care Patient. *Semin Neurol*. 2016; 36(6):492-501.
 11. Argentina. Secretaría de Salud de la Nación. Listado Establecimientos de Salud Asentados en el Registro Federal (REFES). [Accessed on: October 17th, 2019]. Available at: <https://datos.gob.ar/dataset/salud-listado-establecimientos-salud-asentados-registro-federal-refes>.
 12. Argentina. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Egresos de Establecimientos Oficiales por Diagnóstico: año 2013. 2015;11(4). [Accessed on: February 25th, 2019]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/07/Serie11Nro14.pdf>.
 13. Starr S. Survey research: we can do better. *J Med Libr Assoc*. 2012; 100(1):1-2.
 14. Rosenberg DI, Moss MM, American Academy of Pediatrics Section on Critical Care, American Academy of Pediatrics Committee on Hospital Care. Guidelines and levels of care for pediatric intensive care units. *Pediatrics*. 2004; 114(4):1114-25.

Survey on knowledge, prescription habits, and management of fever among pediatricians at a children's hospital

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

ABSTRACT

Introduction. There are discrepancies in relation to pediatricians' approach to fever. Our objective was to describe the knowledge, prescription habits, and drug and non-drug treatment indications for fever among physicians at a children's hospital in the Autonomous City of Buenos Aires.

Material and methods. Observational, descriptive, analytical, cross-sectional study conducted at Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez in 2018.

Results. A total of 100 surveys were completed: 37 % of pediatricians always indicated physical methods, whereas 54 % did so occasionally; 68 % alternated antipyretic agents, while 72 % considered this practice increased the risk for toxicity; and 32 % stated that early management reduced the risk for seizures.

Conclusions. Pediatricians have prescription habits and indicate drug and non-drug treatments for fever that have demonstrated little effectiveness.

Key words: fever, antipyretic agents, health care staff, surveys and questionnaires.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.209>

- 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:

Norberto D. Giglio, M.D.: norbergiglio@gmail.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: 4-23-2019

Accepted: 10-28-2019

To cite: Giglio ND, Talamona N, Castellano V, Sabbaj L, Gentile Á. Survey on knowledge, prescription habits, and management of fever among pediatricians at a children's hospital. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):209-213.

INTRODUCTION

Although there are several recommendations for the management of fever,^{1,2} different studies have described discrepancies in relation to pediatricians' approach.³⁻⁶ Anxiety and uncertainty regarding the potential severity of fever, or fever phobia, lead parents to make repeated consultations or request alternating or combined antipyretic agents.

These conditions may explain the discrepancies described in management. The objective of this study was to describe the knowledge, prescription habits, and drug

and non-drug treatment indications for fever among physicians at a children's hospital in the Autonomous City of Buenos Aires.

METHODOLOGY

This was an observational, descriptive, analytical, cross-sectional study conducted between August and October 2018 with a self-administered, voluntary survey. The study included pediatricians of Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, located in the Autonomous City of Buenos Aires, who provided outpatient care as part of their routine practice, at a public or private level. Pediatricians who participated in the protocol development and implementation and pediatric medical residents were excluded.

Pediatricians were selected by convenience sampling based on their availability. The questionnaire's form and contents were validated with a pilot test in 10 pediatricians; demographic data, risk/benefit perceptions of fever management, and prescription habits in relation to antipyretic agents were collected (*Annex*).

Results were presented based on a descriptive analysis that included mean and median values for quantitative outcome measures, and percentages for categorical outcome measures.

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

RESULTS

One hundred surveys were administered. All pediatricians agreed to participate; their median age was 35 years old (interquartile range [IQR]: 31-47); and 84 % of them were females. The mean number of years of professional practice was 9.8 years, and the median, 5 years (IQR: 1.5-18).

In relation to fever diagnosis, 83 % (95 % confidence interval [CI]: 74.6-89.4) of pediatricians considered a temperature of 38 °C or higher as fever; 15 % (95 % CI: 8.9-23.2), between 37.5 °C and 37.9 °C; and 2 % (95 % CI: 0.3-6.4), 37 °C. In relation to the temperature value considered

TABLE 1. Prescription of antipyretic agents by age of patients and alternating habits, % (95 % CI)

Pediatricians, n = 100	Percentage (95 % CI)	
Prescribed antipyretic agent*	≥6 months old:	
	Ibuprofen	100 (97-100)
	Dipyrone	49 (39.3-58.8)
	Acetaminophen	18 (11.4-26.4)
	<6 months old:	
	Acetaminophen	100 (97-100)
Alternating antipyretic agents	Yes/sometimes	68 (58.4-76.6)
	No	32 (23.4-41.6)
Type of alternating antipyretic agents (n = 68)	Ibuprofen/acetaminophen	39 (26.8-48.8)
	Ibuprofen/dipyrone	38 (28.9-47.8)
	Acetaminophen/dipyrone	1 (0.05-4.8)

* Multiple-choice question.

TABLE 2. Indication of antipyretic agents by temperature value, % (95 % CI)

Temperature	38-38.5 °C	38.6-39 °C	>39 °C
Acetaminophen	30 (21.6-39.5)**	13 (7.4-20.7)	10 (5.2-17.1)
Ibuprofen	88 (80.5-93.3)	93 (86.6-96.9)	79 (70.2-86.1)
Dipyrone	10 (5.2-17.1)	24 (16.4-33.09)**	43 (33.5-52.8)**

Ibuprofen has been the most commonly prescribed antipyretic agent at the three temperature levels shown in the table.

** It is worth noting that, out of all pediatricians who prescribed acetaminophen, the number of those who preferred it for lower temperatures was statistically significant in relation to those who prescribed it for higher temperatures. Out of all pediatricians who prescribed dipyrone, the number of those who preferred it for higher temperatures was statistically significantly higher than those who prescribed it for lower temperatures.

for the prescription of an antipyretic agent, 75 % (95 % CI: 65.8-82.7) of pediatricians reported that they indicated it if the average temperature was 38 °C; 15 % (95 % CI: 8.9-23.2), as of 37.8 °C; 6 % (95 % CI: 2.5-12), as of 37.5 °C; 2 % (95 % CI: 0.3-6.4), 37.9 °C; and the remaining 2 % (95 % CI: 0.3-6.4), as of 37.7 °C. Thirty-seven percent (95 % CI: 28-46.8) of pediatricians stated that they always indicated physical methods, like baths or wet cloths, to lower the fever, whereas 54 % (95 % CI: 44.1-63.6) indicated them occasionally.

Table 1 describes the prescription patterns for antipyretic agents, including details of the drug prescribed by age and alternating and/or combination habits. Table 2 shows the prescription patterns for antipyretic agents based on fever values. Table 3 describes therapeutic goals and pediatricians' beliefs regarding the management of fever.

In relation to complications from fever, 24 % (95 % CI: 16.4-33.1) answered that seizures could occur; 41 % (95 % CI: 31.7-50.9), dehydration; and 45 % (95 % CI: 35.5-54.8), no damage. When asked about the risk for febrile seizures, 32 % (95 % CI: 23.4-41.6) indicated that an early treatment reduced the risk of having them; 63 % (95 % CI: 53.2-72) that it did not, and 5 % (95 % CI: 1.8-10.7) did not know.

An analysis was done to establish if there were differences in the number of years after pediatricians had graduated and the use of alternating antipyretic agents, and no significant differences were observed between 10 or more years of practice and alternating antipyretic agents (odds ratio [OR]: 0.96;

95 % CI: 0.35-2.5); or between 20 or more years of practice and alternating antipyretic agents (OR: 0.86; 95 % CI: 0.21-2.9).

DISCUSSION

Our results showed that a relevant proportion of pediatricians manage fever based on risk practices and perceptions that are different from those included in most treatment recommendations. For example, among the 68 % of pediatricians who indicate alternating antipyretic agents, more than one-third use drugs with the same mechanism of action and toxicity. So, why do most pediatricians continue alternating antipyretic agents if this practice has already been described in our setting and warnings have been issued about its toxicity risks?^{3,7,8}

Such behavior may be explained by certain issues, such as the disagreement between the recommendations made by different associations and organizations, as described in the review by Chiappini et al.,⁵ as well as the perception of a low risk for toxicity associated with alternating drugs among pediatricians. For example, some publications by the American Academy of Pediatrics Committee on Drugs do not contraindicate this practice based on the claim that there is not enough evidence to refute or accept it.⁹ In this regard, the English National Institute for Health and Care Excellence¹ and the Australian Department of Public Health¹⁰ recommend alternating drugs but only when

TABLE 3. Goals of treatment with antipyretic agents and considerations regarding alternating antipyretic agents

Pediatricians, n = 100		Percentage
Goal of treatment with antipyretic agents*	Improve comfort.	94 % (95 % CI: 89.9-97.5)
	Lower temperature.	50 % (95 % CI: 40.3-60.2)
	Prevent complications.	21 % (95 % CI: 13.9-29.8)
Does combining or alternating antipyretic agents increase the risk for adverse events (toxicity)?	Yes.	72 % (95 % CI: 62.6-80.1)
	No.	19 % (95 % CI: 12.2-27.6)
	I do not know.	8 % (95 % CI: 3.8-14.6)
Do you think that alternating antipyretic agents helps to calm down parents' anxiety?	Yes.	78 % (95 % CI: 69-85.3)
	No.	6 % (95 % CI: 2.47-12.1)
	I do not know.	16 % (95 % CI: 9.7-24.2)
Do you think that prescribing antibiotics helps to calm down parents' anxiety?	Yes.	64 % (95 % CI: 54.2-73)
	No.	20 % (95 % CI: 13-28.7)
	I do not know.	16 % (95 % CI: 9.7-24)

* Multiple-choice question.

monotherapy fails, in order to improve the patient's general condition. Finally, the American Academy of Family Physicians and the Italian, South African, and New South Wales guidelines do not recommend this practice due to a potential toxicity risk. For this reason, most authors agree that there is not enough evidence to promote alternating drugs and recommend monotherapy as a first-line treatment.^{5,9}

On the contrary, given the low incidence of severe adverse events associated with antipyretic agents, *a priori*, pediatricians may consider that alternating drugs is a low risk prescription. Anyway, this potential low risk assessment is not enough, possibly because the objective of most studies about anti-fever agents is to assess their effectiveness and, therefore, lack enough power to detect uncommon, severe adverse events related to alternating drugs.

In relation to the use of physical methods and their questionable effectiveness, our results are also similar to those published by other authors. For example, Melamud et al.³ have described, in their questionnaire, a 96 % use; Chiappini et al.,¹¹ showed that 78.5 % of pediatricians indicated physical methods; and García Puga et al.,⁴ that 93.6 % recommended a bath or cold cloths. Straface et al.¹² have described that 47 % of pediatricians use cold cloths.

Although establishing which factors may predispose pediatricians to continue indicating physical methods was not an objective of this study, this is possibly due to the low risk of this practice, a lack of knowledge about current recommendations or the requests made by parents, so as to reduce their anxiety. In relation to the perception of the risks of fever, it has been demonstrated that antipyretic agents are not useful to prevent febrile seizures. Approximately 32 % of pediatricians stated that febrile seizures could be prevented, which may also justify medication overuse. Other authors used the same question and found greater proportions of health care providers who had the same perception.^{6,13,14} Finally, some of these fever management strategies characterized as risky or ineffective may be influenced by parents' anxiety regarding their febrile child.

In relation to the preferences when prescribing antipyretic agents, out of all pediatricians who indicated acetaminophen, the number of those who preferred it for lower temperatures was statistically significant in relation to those who prescribed it for higher temperatures. Out of

all pediatricians who prescribed dipyrone, the number of those who preferred it for higher temperatures was statistically significantly higher than those who prescribed it for lower temperatures. The preference for dipyrone in the case of a high temperature may be warranted by the fact that, in clinical trials, it maintained a normal temperature for longer.¹⁵ The prescription pattern for ibuprofen did not show a clear trend in relation to the temperature value, and it was the most commonly used antipyretic agent. The latter results were different from those observed by Straface et al.,¹² where acetaminophen was the most commonly used antipyretic agent.

Lastly, there is a clear difference in the prescription pattern for these drugs in infants younger than 6 months old, for whom only acetaminophen is prescribed [Ministry of Health, National Drug, Food and Technology Administration of Argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT). Provision No. 5306 (2017)]. This behavior may be related to the package inserts of the most commonly used drugs in Argentina, which state that ibuprofen safety has not been established in infants younger than 6 months old and that acetaminophen can be used from birth [Ministry of Health, (ANMAT), Provision No. 1459 (2017)].

Establishing associations between the factors conditioning the prescription habits described here was not an objective of this study. In any case, our findings propose the development of future studies to confirm or refute our hypotheses, for example, a study on the use of drugs to establish associations between prescription habits and associated factors.

CONCLUSIONS

According to our study, pediatricians have prescription habits and indicate drug and non-drug treatments for fever that have demonstrated little effectiveness. ■

REFERENCES

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fever in under 5s: assessment and initial management. 2017. [Accessed on: March 1st, 2019]. Available at: [guidance.nice.org.uk/cg160](https://www.guidance.nice.org.uk/cg160).
2. Bruno M, Ellis A, Ferolla M, De Cristofano 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. 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.

4. García Puga JM, Garrido Torrecillas FJ, Hernández Morillas D, Castillo Díaz L, et al. Análisis del conocimiento y manejo de la fiebre por parte de pediatras y residentes en relación a un proceso asistencial establecido. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2012; 14(54):115-26.
5. Chiappini E, Bortone B, Galli L, De Martino M. Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II. *BMJ Open*. 2017; 7(7):e015404.
6. Martins M, Abecasis F. Healthcare professionals approach pediatric fever significantly different ways and fever phobia is not just limited to parents. *Acta Paediatr*. 2016; 105(7):829-33.
7. Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Greensher J. Alternating antipyretics: Is this an alternative? *Pediatrics*. 2000; 105(5):1009-12.
8. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr*. 1998; 132(1):22-7.
9. Wong T, Stang A, Ganshorn H, Hartling L, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Evid Based Child Health*. 2014; 9(3):675-729.
10. South Australian Child Health Clinical Network. Fever without a focus in infants and children excluding the newborn. 2013. [Accessed on: October 28th, 2019]. Available at: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/812ad70040d041b4972cbf40b897efc8/Fever+without+Focus_Apr2015.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-812ad70040d041b4972cbf40b897efc8-mOXZyOF.
11. Chiappini E, Parretti A, Becherucci P, Pierattelli M, et al. Parental and medical knowledge and management of fever in Italian pre-school children. *BMC Pediatr*. 2012; 12:97.
12. Straface R, Balco R, Magariños M, Rueda M, et al. Conocimientos, creencias y conductas de padres y pediatras frente al niño febril de 1 a 24 meses de edad. *Arch. Arg. Pediatr*. 2001;99(6):1-18.
13. Dong L, Jin J, Lu Y, Jiang L, et al. Fever phobia: a comparison survey between caregivers in the inpatient ward and caregivers at the outpatient department in a children's hospital in China. *BMC Pediatr*. 2015; 15:163.
14. Piñeiro Pérez R, García Montalvo J, Sanz González P, Falomir Carrasco R, et al. Fiebre-fobia nosocomial: unmiedo contagioso. *Acta Pediatr Esp*. 2017; 75(9-10):88-95.
15. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, et al. Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001; 40(6):313-24.

ANNEX ANONYMOUS SURVEY

1. Sex: 1. F. 2. M.
2. Age:
3. How many years ago did you finish your residency program?
4. What temperature do you consider fever?
5. Do you use antipyretic agents at a specific temperature? Which one?
6. Do you indicate physical methods to lower temperature?
1. Always. 2. Sometimes. 3. Never.
7. Physical method(s) used: 1. A cloth with alcohol. 2. A cloth with water.
3. A bath with lukewarm water. 4. A bath with cold water. 5. Other:
8. What antipyretic agent do you prescribe to your patients, based on your preferences?

	Younger than 6 months old	As of 6 months old
Acetaminophen		
Ibuprofen		
Dipyrrone		
Other		

9. What antipyretic agent do you prescribe to your patients, based on your preferences and according to temperature values?

	38-38.5 °C	38.5-39 °C	More than 39 °C
Acetaminophen			
Ibuprofen			
Dipyrrone			
Other			

10. What dosing interval do you indicate?
11. Do you use alternating antipyretic agents (at intervals between them) in your febrile patients?
1. Yes. 2. No. 3. Sometimes.
12. Which antipyretic agents do you most often alternate (1 or more)?
1. Acetaminophen/dipyrrone. 2. Ibuprofen/acetaminophen. 3. Ibuprofen/dipyrrone.
4. Other:
13. Do you think that alternating antipyretic agents helps to calm down parents' anxiety?
1. Yes. 2. No. 3. I do not know.
14. Do you think that prescribing antibiotics helps to calm down parents' anxiety?
1. Yes. 2. No. 3. I do not know.
15. Does combining or alternating antipyretic agents increase the risk for adverse events (toxicity)?
1. Yes. 2. No. 3. I do not know.
16. Does early treatment reduce the risk for febrile seizures?
1. Yes. 2. No. 3. I do not know.
17. What is your goal when prescribing antipyretic agents? (You may choose more than one option):
1. Lower temperature. 2. Prevent complications of fever.
3. Improve patient comfort. 4. I do not know.
18. What are the damages caused by fever? (You may choose more than one option):
1. Brain damage. 2. Seizures. 3. Death.
4. Dehydration. 5. None. 6. I do not know.

Campo magnético ambiental en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. Importancia de su verificación

Environmental magnetic field in a Neonatal Intensive Care Unit. A relevant verification

Lic. MSc. Janet Carvajal de la Osa^a, Ing. Junior Santana González^b,
Ing. MSc. Michael Herrera Galán^c, Ing. MSc. Alaén Sánchez Grau^d e
Ing. Dr. C. Ignat Pérez Almirall^a

RESUMEN

Los neonatos pretérminos nacen con inmadurez en los órganos, lo que lleva al compromiso del sistema inmunológico. Los campos electromagnéticos afectan la producción de melatonina a niveles bajos de exposición. Estos niños necesitan equipamiento médico las 24 horas del día para su recuperación, por lo que están expuestos a los campos magnéticos durante todo el tiempo que se encuentren en la Unidad de Terapia Intensiva. El objetivo fue medir los niveles de campo magnético que se generan alrededor de cada una de las incubadoras utilizando un gaussímetro y comparar los resultados con las recomendaciones de la Comisión Internacional para la Protección contra las Radiaciones No Ionizantes de 2010 y la norma de la *International Electrotechnical Commission* (IEC) IEC 60601-1-2:2004. En 11 neonatos internados, los valores de radiación se encontraban dentro de los recomendados, pero existía interferencia electromagnética por problemas de disposición de los equipos en el área.

Palabras clave: campos magnéticos, melatonina, equipos y suministros.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e246>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e246>

Cómo citar: Carvajal de la Osa J, Santana González J, Herrera Galán M, Sánchez Grau A, Pérez Almirall I. Campo magnético ambiental en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. Importancia de su verificación. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e246-e251.

- Universidad Tecnológica de la Habana José A. Echeverría (CUJAE), Marianao, La Habana, Cuba.
- Dirección Municipal de Electromedicina de Cárdenas, Matanzas, Cuba.
- Universidad Autónoma de Ciudad Juárez (UACJ), Ciudad Juárez, México.
- Centro de Investigación, Desarrollo y Producción "Grito de Baire" (CIDP-GB), Unión de Industrias Militares de Cuba- Ministerio de las Fuerzas Armadas Revolucionarias (UIM-MINFAR), La Habana, Cuba.

Correspondencia:

Lic. Janet Carvajal de la Osa:
janetco@automatica.cujae.edu.cu

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 8-2-2019

Aceptado: 19-10-2019

INTRODUCCIÓN

El tiempo de estadía de los neonatos pretérminos en el Servicio de Terapia de un hospital está caracterizado por ser un delicado proceso de adaptación de la vida intrauterina a la vida extrauterina.¹ Estos bebés nacen en etapas cuando los órganos tienden a no estar en su total madurez, por lo que son propensos a contraer afecciones de todo tipo. En esta situación, el sistema inmunológico está comprometido en una lucha constante por la defensa del cuerpo, por lo que se encuentran en una situación desventajosa frente a cualquier agente externo que lo perturbe.²⁻⁴

Las radiaciones no ionizantes son aquellas que no tienen energía suficiente para romper los enlaces iónicos. Los campos electromagnéticos (CEM) de baja frecuencia son una combinación de ondas eléctricas y magnéticas que se desplazan simultáneamente en el intervalo de 0 a 300 Hz y suelen expresarse en términos de densidad de flujo (B) o campo magnético (H) por medio de la unidad tesla (T).⁵ La conversión entre estas unidades es $1 \text{ T} = 10^4 \text{ G}$ o $0,1 \mu\text{T} = 1 \text{ mG}$ y $1 \text{ A/m} = 1,26 \mu\text{T}$.⁶

Los equipos médicos son fuentes de radiación electromagnética y los CEM son considerados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como agentes nocivos.⁷ En esta etapa, el neonato, debido a la cantidad de equipamiento médico que necesita para su recuperación, recibe radiación descontrolada las 24 horas de cada día que está internado.

En 1993, Russel Reiter y Jo Robinson publicaron, en su libro *Melatonin*,⁹ una teoría que explicaba que la disminución de la secreción de melatonina, inducida por los CEM, podría dar lugar a un aumento de la incidencia de cáncer al decrecer el nivel de defensa inmunológica y antioxidante que esta proveía. Esta hipótesis fue corroborada por varios científicos y, en 2002, el equipo liderado por N. Cherry,⁹ demostró la capacidad que tenía la radiación electromagnética de disminuir los niveles circulantes de melatonina.

MELATONINA Y CAMPO ELECTROMAGNÉTICO EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

Melatonina

La glándula pineal es un órgano localizado en el centro del cerebro que convierte la serotonina en melatonina por la noche.¹⁰ Esta producción de melatonina constituye una señal fundamental para la sincronización interna de ritmos endócrinos y no endócrinos, como el sueño/vigilia.¹¹⁻¹³ También, es parte vital del sistema inmunológico y antioxidante, pues destruye los radicales libres.¹⁴

La exposición a CEM de baja frecuencia suprime la producción de melatonina, al poseer la capacidad de la luz visible de impregnar el entorno con su energía, lo que le resta desempeño a la glándula pineal para su producción y secreción a través del flujo sanguíneo.¹⁵ Durante la gestación, el feto recibe, a través del cordón umbilical, las emociones y el ritmo circadiano de la madre, lo cual secreta melatonina. Los niveles de esta secreción se detectan a partir de la semana 24 de gestación y aumentan gradualmente hasta el momento del parto.^{16,17}

Los recién nacidos utilizan esa melatonina en la maduración de los ritmos circadianos en las primeras 72 horas de vida, pues la producción de esta es tan imperceptible durante la primera semana que el cerebro no la reconoce y solo comienzan a observarse niveles apreciables después de las 8 semanas de nacido, lo que aumenta su producción hasta un 50 % del valor del adulto¹⁸ y se estabiliza entre los 2 y los 3 meses para los nacidos a término¹⁸⁻²⁰ y entre los 3 y los 5 meses para los prematuros.¹⁶

En las salas de terapia intensiva neonatal, están regulados los tonos de luz, pero no se pueden apagar durante la noche, como tampoco la climatización ni el equipamiento médico necesario para mantener con vida al infante,

lo que se convierte en las principales fuentes de CEM de baja frecuencia. Los niveles de producción de melatonina están sujetos al ciclo de luz/oscuridad que, en la Sala de Terapia Intensiva, no puede imponerse, por lo que su pequeña producción se ve afectada y, con ella, la posibilidad de que el sistema inmunológico, ya comprometido, se recupere más rápidamente y se creen las condiciones para la aparición a largo plazo de enfermedades oportunistas,²¹ la leucemia²² y el cáncer.²⁰

Evidencia de efectos del campo magnético en los fetos y los neonatos

Desde 2006, se han observado efectos en el feto y en los neonatos debido a la exposición a CEM. Estos ocurren ante bajas dosis mantenidas a largo plazo. En estudios en humanos, se ha demostrado que la exposición en la etapa gestacional abre una ventana para el desarrollo de células mutantes en la sangre que solo se activan después del nacimiento y se convierten en células leucémicas.^{23,24} El daño genotóxico que afecta al ácido desoxirribonucleico (ADN) crea vínculo con la aparición de diferentes tipos de cáncer.²⁵ Sobre la estructura de moléculas y células selectivas del cerebro, se generan daños²⁶ y, en parámetros fisiológicos y reproductivos en adultos cuyas madres estuvieron expuestas a CEM durante su embarazo, también se encuentran daños.²⁷

En estudios en animales, se han observado efectos en el incremento de los niveles de hierro sérico²⁸ y un acentuado nivel de muerte celular al elevarse los indicadores endócrinos.³

Las fuentes de exposición fetal y neonatal incluyen el uso de computadoras (*laptop*)²⁹ y móviles durante el embarazo e incubadoras para recién nacidos con altos niveles de radiación.^{22,30}

Campos electromagnéticos y equipos médicos

La norma IEC 60601-1-2³¹ establece que los equipos médicos deben trabajar en un campo magnético de $3 \text{ A/m} = 3,78 \mu\text{T}$, y las recomendaciones de la ICNIRP,⁶ que las personas deben mantenerse en un ambiente donde las radiaciones no sobrepasen los $2 \times 10^{-4} \text{ T} = 200 \mu\text{T}$. Los valores esperados para el interior de las incubadoras son menores de $10 \text{ mG} = 1 \mu\text{T}$; sin embargo, se han encontrado valores de hasta $88,4 \text{ mG} = 8,84 \mu\text{T}$ en incubadoras normales y de $357 \text{ mG} = 35,7 \mu\text{T}$ en incubadoras de transporte.³²

El CEM disminuye con la distancia a la fuente que lo crea. Por lo que, al aumentar el espesor de los colchones, descienden estos valores. También

juega su papel el material del soporte de la incubadora. Si resulta ser plástico, el incremento no sobrepasa los $0,1 \text{ mG} = 0,01 \mu\text{T}$; ³² no obstante, si es de hierro, pueden llegar a ser $500 \text{ mG} = 50 \mu\text{T}$. ³²

Experiencia

En este trabajo, se trazó como objetivo la medición de los CEM de baja frecuencia generados en el ambiente de una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y su influencia sobre las incubadoras para, así, comprobar que los niveles de inducción magnética, acordados por la Comisión Internacional para la Protección contra las Radiaciones no Ionizantes (*International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection*, ICNIRP) en 2010, y los valores normados por la IEC para la compatibilidad electromagnética estaban entre los recomendados para garantizar la protección a los neonatos.

TABLA 1. Especificaciones técnicas del gaussímetro PCE-G28

Datos mostrados	Medición actual
Rango	0 a $20 \mu\text{T}$ / 0 a $200 \mu\text{T}$ / 0 a $2000 \mu\text{T}$
Resolución	$0,01 / 0,1 / 1 \mu\text{T}$ (depende del rango)
Precisión	$\pm 4 \% + 3 \text{ d}$ (en rango de $20 \mu\text{T}$) $\pm 5 \% + 3 \text{ d}$ (en rango de $200 \mu\text{T}$) $\pm 10 \% + 5 \text{ d}$ (en rango de $2000 \mu\text{T}$)
Frecuencia	30-300 Hz
Indicador	Pantalla LCD
Peso	470 g
Alimentación	Batería de 9 V

d: dígitos.

El trabajo se llevó a cabo en la 3ª y 4ª semana del mes de Abril de 2018 en la UCIN de nivel III del centro de referencia provincial del recién nacido de $< 1500 \text{ g}$ de peso al nacer del Hospital Ramón González Coro. Esta contaba con seis cubículos para internación de los pacientes y una distribución de camas acorde con el tratamiento que debía recibir cada bebé.

Se utilizó un equipo para la medición del campo magnético denominado gaussímetro, de la marca PCE-G28. En la Tabla 1, se presentan las especificaciones técnicas dadas por el fabricante.

Metodología para realizar las mediciones

1. Se midieron los campos irradiados en las incubadoras, posicionando el sensor de medición de manera perpendicular a las paredes exteriores de estas y tomando el valor de radiación que llegaba a los 4 laterales, colocando el sensor a $1,0 \text{ m}$ sobre el nivel del suelo. Se siguió un recorrido a favor de las manecillas del reloj (izq.-der.) para recrear las mismas condiciones en todas las mediciones. Se realizó esta operación por cinco días consecutivos, en dos momentos del día (mañana y tarde). Este procedimiento de medición fue elaborado partiendo de la literatura e introduciendo algunas particularidades que respondían a nuestro objetivo.
2. Se promediaron los valores obtenidos en la medición.

TABLA 2. Valores promedio obtenidos en las mediciones y características de la población y tecnología por cama

Cubículo	Equipo	Br (promedio)	Peso (g)	Edad gestacional (semanas)	Días de internación	Equipamiento
TERAPIA B	Incubadora 1	$0,66 \mu\text{T}$	2800	38,4	10	MPF
	Incubadora 2	$0,87 \mu\text{T}$	1920	35	21	MPF; RA
	Incubadora 3	$0,82 \mu\text{T}$	1475	34,3	15	RA; MPF; BI
	Incubadora 4	$0,30 \mu\text{T}$	-	-	-	Fuera de servicio
TERAPIA C	Incubadora 1	$0,74 \mu\text{T}$	1480	29	30	RA; BI; 2MPF; 2BP
TERAPIA D	Incubadora 1	$0,47 \mu\text{T}$	1585	32	15	MPF
	Incubadora 2	$0,78 \mu\text{T}$	1680	32,4	15	MPF
	Incubadora 3	$0,76 \mu\text{T}$	1620	32,4	15	MPF
TERAPIA E	Cuna térmica 1	$0,45 \mu\text{T}$	3600	40	5	-
	Cuna térmica 2	$0,70 \mu\text{T}$	3125	36,2	5	-
	Cuna térmica 3	$0,47 \mu\text{T}$	3480	41	5	-
	Cuna térmica 4	$0,34 \mu\text{T}$	-	-	-	Fuera de servicio
	Cuna térmica 5	$0,31 \mu\text{T}$	-	-	-	Fuera de servicio
TERAPIA F	Incubadora 1	$0,13 \mu\text{T}$	-	-	-	Fuera de servicio
TERAPIA H	Incubadora 1	$0,67 \mu\text{T}$	1240	30,3	45	MPF; RA; AdFC; BI; BP

Br: densidad de flujo; MPF: monitor de parámetros fisiológicos; RA: respirador artificial; BI: bomba de infusión; BP: bomba de perfusión; AdFC: aspirador de fluidos corporales.

- Se compararon con los valores recomendados por la ICNIRP 2010 para público en general y los límites de interferencia electromagnética fijados por la IEC, y se mostraron gráficamente.

Recopilación de datos

En esta Unidad, se internaban niños prematuros nacidos antes de las 37 semanas de gestación, pretérminos con menos de 2500 g y términos con menos de 5000 g de peso al nacer. Estos bebés hacían una estancia relativa de entre 5 y 15 días, si la afección que presentaban era menos grave y de hasta varios meses si la afección era muy grave.

En el momento de la investigación, se encontraban internados 11 neonatos repartidos entre los cubículos de la manera que se expone en la *Tabla 2*, en la que también se muestran los datos físicos y tecnológicos recopilados, además de los valores de campo magnético medido para cada incubadora. Al observar que, en los cubículos D y E, el espacio era reducido y se encontraban amontonados los equipos médicos, se midieron las distancias a las que se encontraban estos para corroborar, mediante la fórmula expuesta en la norma de la IEC, que se cumplía la no interferencia electromagnética entre equipos médicos teniendo en cuenta la distancia.

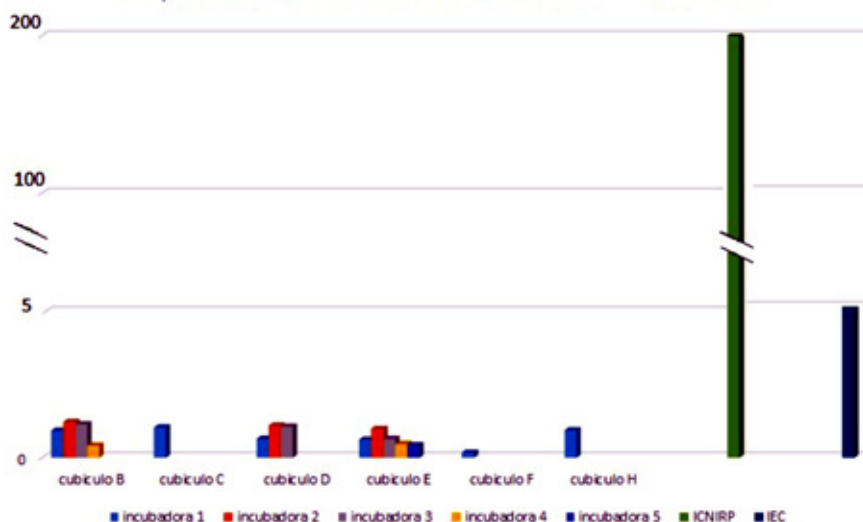
Aspectos significativos y recomendaciones

Los valores obtenidos fueron tomados por fuera de las incubadoras por cuestiones de seguridad biológica y respetando el reglamento de epidemiología del Ministerio de Salud Cubano (MINSAP). La comparación del promedio de estos con la recomendación de la ICNIRP y la norma IEC se presentan en la *Figura 1* y se observa que no las exceden.

El principio de precaución es aplicado cuando hay un alto grado de incertidumbre científica y existe necesidad de tomar acciones para riesgos potencialmente serios sin esperar los resultados de más investigaciones científicas.³³ Por esto, respetar los niveles de referencia asegurará que se respeten las restricciones básicas.

Los factores para limitar las radiaciones son los siguientes: 1) los parámetros de campos incidentes; 2) las características del cuerpo expuesto (tamaño, geometría interna y externa, y las propiedades dieléctricas de sus tejidos); y 3) los efectos de la tierra eléctrica y de reflexión de otros objetos en el campo cercano del cuerpo expuesto. Es por esto por lo que la dosimetría para los límites de radiación no ionizante fue definida correlacionando los efectos de la temperatura en el cuerpo, es decir, que la energía absorbida se transformaba en energía térmica.

FIGURA 1. Gráfica de comparación de valores obtenidos en las mediciones contra valores normados por la International Electrotechnical Commission (IEC) y recomendados por la Comisión Internacional para la Protección contra las Radiaciones no Ionizantes (ICNIRP)



CEM: campos electromagnéticos; IEC: International Electrotechnical Commission; ICNIRP: Comisión Internacional para la Protección contra las Radiaciones no Ionizantes.

La ICNIRP, basada en este principio, para limitar los valores de la radiación no ionizante en el rango de bajas frecuencias, adoptó para exposición ocupacional $1000 \mu\text{T}$ para 50/60 Hz con margen suficiente de seguridad para prevenir los efectos de estimulación de las corrientes inducidas de contacto, bajo todas las condiciones posibles. Adoptó este mismo criterio para los niveles de referencia para el público en general y los redujo a la quinta parte, es decir, $200 \mu\text{T}$, por lo que previno efectos adversos indirectos para más del 90 % de los individuos expuestos y tuvo especialmente en cuenta a los niños.⁶

Aunque los valores obtenidos en la medición estuvieron muy por debajo de la norma, se debe prestar atención a cuestiones como la presentada en el cubículo C, donde existía un exceso de equipamiento alrededor de la incubadora, aspecto que pudo ser la causa del valor medido. O como en los cubículos B y H, donde las incubadoras llevaban 30 años de explotación y, aunque todavía suplían las condiciones uterinas de confort al feto, podían haber perdido su característica de compatibilidad electromagnética.

- Basados en este criterio, se recomienda sustituir el equipamiento médico.

Además, la interferencia electromagnética es uno de los agentes más importantes en el aumento de los niveles de CEM. Esto tiene su base en que aporta siempre un incremento del campo ya existente debido a su capacidad aditiva. Según trabajos realizados sobre el tema, puede llegar a ocasionar desde un mal funcionamiento sin mayores complicaciones a un peligro para la vida y hasta la elaboración de un mal diagnóstico por falsos positivos.³⁴ Es por esto por lo que la compatibilidad del equipamiento médico, la distancia a la que deben ubicarse los equipos para que no interfieran unos con otros y los valores ambientales a los que deben encontrarse trabajando están estandarizados por la IEC.

Pesquisando los cubículos, se detectó que, en el D y el E, se encontraban muy cerca algunas de las incubadoras, por lo que, al sospechar una interferencia electromagnética, se tomaron las medidas de la distancia a la que se encontraban para aplicar la fórmula que regulaba la distancia mínima para la no interferencia aportada por la norma IEC: $D = 1,2 \sqrt{P}$ (1), calcularla y determinar si las sospechas eran ciertas. Al realizar los cálculos, se obtuvo que este tipo de incubadora debiera estar situada a más de 1,2 m de

cualquier equipo, lo que disminuiría un 20 % los valores de radiación obtenidos, mientras, en el cubículo D, las cunas térmicas debían estar a 1 m entre ellas. Si se observan los valores en este cubículo, la medición de $0,70 \mu\text{T}$ está determinada entre dos fuentes, por lo que el valor al que está sometido el bebé que se encuentra en esa posición se ve aumentado y el riesgo es mayor.

- Para eliminar estas interferencias, se recomienda separar los equipos a una distancia igual a los límites calculados o mayor.

Todos los valores medidos se encontraban dentro de los valores normados y los esperados. Aunque no quiere decir que la vigilancia sobre esta área no deba mantenerse, pues se encuentran reportados efectos sobre la melatonina en neonatos en incubadoras a partir de los $0,2 \mu\text{T}$ ³⁵ hasta los $10 \mu\text{T}$, cuando, además, comienzan a tener efecto sobre el corazón y provocan anginas y fibrilación,³⁰ y, al alcanzar los $20 \mu\text{T}$, provocan infartos.^{22,32}

- Se recomienda estricta vigilancia sobre las distancias a las que se ubican los equipos médicos, pues la ocurrencia de interferencias es imperceptible a los ojos y aumenta los niveles de radiación dentro del ambiente electromagnético.

CONCLUSIONES

Las mediciones realizadas arrojaron que el campo magnético de baja frecuencia se encontraba dentro de los límites establecidos por la ICNIRP 2010 y la IEC. Aunque los valores medidos no sobrepasaron los recomendados por la ICNIRP y la IEC, se debe tener en cuenta que los pacientes de esta área recibían radiación no ionizante las 24 horas del día, por lo que mantener el principio de precaución era de suma importancia. Se debe hacer extensiva la realización de estas comprobaciones a otras instituciones donde se oferta este servicio de salud, ya que es importante su conocimiento por la influencia que pueden ejercer sobre el futuro desarrollo de los bebés. ■

REFERENCIAS

1. Herrera Aguirre AG, Rodríguez Tapia J, Suárez Aceves R, Hernández Bautista VM. El sistema inmune neonatal y su relación con la infección. *Alerg e Inmunol Pediatr*. 2013; 22(3):101-13.
2. Rellan Rodríguez S, García De Ribera C, Aragón García MP. El recién nacido prematuro. En: Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2.^{da} ed. Madrid: SEN; 2008; 8:68-77.

3. Johansson O. Disturbance of the immune system by electromagnetic fields-A potentially underlying cause for cellular damage and tissue repair reduction which could lead to disease and impairment. *Pathophysiology*. 2009; 16(2-3):157-77.
4. Alessandrini Garaboa N, Sarmiento Portal Y, Marquez Concepción Y, Portal Miranda ME, et al. El recién nacido pretérmino con infección de inicio precoz. *Rev Ciencias Médicas*. 2015; 19(6):1014-27.
5. Belyaev I, Dean A, Eger H, Hubmann G, et al. EUROPAEM EMF Guideline 2016 for the prevention, diagnosis and treatment of EMF-related health problems and illnesses. *Rev Environ Health*. 2016; 31(3):363-97.
6. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 Hz to 100 kHz). *Health Phys*. 2010; 99(6):818-36.
7. Organización Mundial de la Salud. Estableciendo un diálogo sobre los riesgos de los campos electromagnéticos. Ginebra: OMS; 2005: 42. [Acceso: 22 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/peh-emf/publications/emf-handbook_spanish.pdf?ua=1.
8. Reiter R, Robinson J. Melatonin. New York: Bantam Books; 1996. [Acceso: 22 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.penguinrandomhouse.com/books/140286/melatonin-by-russell-j-reiter-phd-and-j-robinson/9780553574845/>.
9. Cherry NJ. EMF/EMR reduces melatonin in animals and people. 2002. [Acceso: 22 de octubre de 2019]. Disponible en: https://researcharchive.lincoln.ac.nz/bitstream/handle/10182/3906/90_b1_EMR_Reduces_Melatonin_in_Animals_and_People.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
10. López-Muñoz F, Marín F, Álamo C. El devenir histórico de la glándula pineal: II. De sede del alma a órgano neuroendocrino. *Rev Neurol*. 2010; 50(2):117-25.
11. Acuña Castroviejo D. Informe científico sobre el efecto de los campos electromagnéticos en el sistema endocrino humano y patologías asociadas. Granada: Universidad de Granada; 2006. [Acceso: 22 de octubre de 2019]. Disponible en: https://maruxahernando.typepad.com/mi_weblog/2013/01/nforme-cient%C3%ADfico-sobre-el-efecto-de-los-campos-electromagn%C3%A9ticos-en-el-sistema-endocrino-humano-y-patolog%C3%ADas-asociadas-1.html.
12. Peñuela Epalza ME, Páez Jiménez DA, Castro Cantillo LC, Harvey Ortega JC, et al. Prevalencia de insomnio en adultos de 18 a 60 años de edad y exposición a campos electromagnéticos en hogares de Barranquilla, Colombia. *Biomédica*. 2015; 35(Supl 2):120-9.
13. Jiménez-Rubio G, Solís-Chagoyán H, Domínguez-Alonso A, Benítez-King G. Alteraciones del ciclo circadiano en las enfermedades psiquiátricas: papel sincronizador de la melatonina en el ciclo sueño-vigilia y la polaridad neuronal. *Salud Ment*. 2011; 34(2):167-73.
14. Consales C, Merla C, Marino C, Benassi B. Electromagnetic fields, oxidative stress, and neurodegeneration. *Int Cell Biol*. 2012; 2012:683897.
15. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Brzezinski A, Bhatnagar KP, et al. Melatonin, immune function and cancer. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2011; 5(2):109-23, 2011.
16. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Gitto E, et al. Melatonin for the newborn. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2014; 3(2):e030232.
17. Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015; 19(2):122-33.
18. Biran V, Phan Duy A, Decobert F, Bednarek N, et al. Is melatonin ready to be used in preterm infants as a neuroprotectant? *Dev Med Child Neurol*. 2014; 56(8):717-23.
19. Paprocka J, Kijonka M, Rzepka B, Sokół M. Melatonin in Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Term and Preterm Babies. *Int J Endocrinol*. 2019; 2019:9626715.
20. Muñoz-Hoyos A, Bonillo-Perales A, Ávila-Villegas R, González-Ripoll M, et al. Melatonin levels during the first week of life and their relation with the antioxidant response in the perinatal period. *Neonatology*. 2007; 92(3):209-16.
21. Pin Arboledas G, Merino Andreu M, De la Calle Cabrera T, Hidalgo Vicario MI, et al. Consenso sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño*. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(5):328.e1-9.
22. Söderberg KC, Naumburg E, Anger G, Cnattingius S, et al. Childhood Leukemia and Magnetic Fields in Infant Incubators. *Epidemiology*. 2002; 13(1):45-9.
23. Kheifets L, Afifi A, Monroe J, Swanson J. Exploring exposure-response for magnetic fields and childhood leukemia. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2011; 21(6):625-33.
24. Zhao L, Liu X, Wang C, Yan K, et al. Magnetic fields exposure and childhood leukemia risk: a meta-analysis based on 11,699 cases and 13,194 controls. *Leuk Res*. 2014; 38(3):269-74.
25. Udriou I. Genotoxic properties of extremely low frequency electromagnetic fields. In: Guiliani L, Soffritti M (eds.). Non-thermal effects and mechanisms of interaction between electromagnetic fields and living mater. Bologna: Mattioli; 2010. Págs.123-34.
26. Markov M, Grigoriev Y. Protect children from EMF. *Electromagn Biol Med*. 2015; 34(3):251-6.
27. Paparella C, Pavesi A, Provenzal O, Ombrella A, et al. Infertilidd masculina. Exposicion laboral a factores ambientales y su efecto sobre la calidad seminal. *Rev Urug Med Int*. 2017; 2(2):10-21.
28. Söker S, Sert C, Deniz M, Ayaz E, et al. The effect of extremely low frequency magnetic field on heart tissue iron density. *J Clin Exp Invest*. 2011; 2(2):144-48.
29. Bellieni CV, Pinto I, Bogi A, Zoppetti N, et al. Exposure to Electromagnetic Fields From Laptop Use of "Laptop" Computers. *Arch Environ Occup Health*. 2012; 67(1):31-6.
30. Bellieni CV, Acampa M, Maffei M, Maffei S, et al. Electromagnetic fields produced by incubators influence heart rate variability in newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93(4):F298-301.
31. International Electrotechnical Commission. IEC 60601-1-2 Medical electrical equipment. Part 1-2: General requirements for safety - Collateral standard: Electromagnetic compatibility - Requirements and tests. Geneva: IEC; 2004.
32. Bellieni CV, Nardi V, Buonocore G, Di Fabio S, et al. Electromagnetic fields in neonatal incubators: the reasons for an alert. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 32(4):695-9.
33. Ohliger T. La política de medio ambiente: principios generales y marco básico. Fichas temáticas sobre la Unión Europea, Parlamento Europeo. 2019. [Acceso: 22 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.europarl.europa.eu/factsheets/es/sheet/71/la-politica-de-medio-ambiente-principios-generales-y-marco-basico>.
34. Luca C, Ciorap R, Andritoi D. Influence of electromagnetic fields on medical devices used in the thermoregulations. *Acta Electroteh*. 2018; 59(4):277-80.
35. Bellieni CV, Tei M, Lacoponi F, Tatarano ML. Is newborn melatonin production influenced by magnetic fields produced by incubators? *Early Hum Dev*. 2012; 88(8):707-10.

Environmental magnetic field in a Neonatal Intensive Care Unit. A relevant verification

Janet Carvajal de la Osa, B.S. and MSc^a, Junior Santana González, Engineer^b, Michael Herrera Galán, Engineer and MSc^c, Alael Sánchez Grau, Engineer and MSc^d and C. Ignat Pérez Almirall, M.D. and Engineer^a

ABSTRACT

Preterm infants are born with immature organs, thus affecting the immune system. Electromagnetic fields influence melatonin production with low exposure levels. These infants require medical equipment 24/7 to recover, so they are constantly exposed to magnetic fields during their stay in the Intensive Care Unit. Our objective was to measure magnetic field levels generated around each incubator using a gauss meter and compare our results to the 2010 recommendations by the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection and the IEC 60601-1-2:2004 standard by the International Electrotechnical Commission (IEC). Among 11 hospitalized newborn infants, radiation was found within the recommended limits, but there was electromagnetic interference resulting from medical equipment layout problems in the unit. **Key words:** magnetic fields, melatonin, equipment and supplies.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e246>

To cite: Carvajal de la Osa J, Santana González J, Herrera Galán M, Sánchez Grau A, Pérez Almirall I. Environmental magnetic field in a Neonatal Intensive Care Unit. A relevant verification. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e246-e251.

INTRODUCTION

The stay of preterm newborn infants in a hospital's intensive care unit is characterized by a delicate process of adaptation from intrauterine to extrauterine life.¹ These infants are born when their organs are still immature, so they tend to develop all types of diseases. In this situation, the immune system is committed to a constant fight to defend the body, so it is in a disadvantaged position against any external alteration.²⁻⁴

Non-ionizing radiation refers to radiation that does not carry enough energy to break ionic bonds. Low-frequency electromagnetic fields (EMFs) are a combination of

electric and magnetic waves that travel simultaneously in the 0-300 Hz range and are usually expressed as magnetic flux density (B) or magnetic field strength (H) using the Tesla unit (T).⁵ Units may be converted as follows: 1 T = 104 G or 0.1 μ T = 1 mG and 1 A/m = 1.26 μ T.⁶

Medical equipment is a source of electromagnetic radiation and EMFs are considered harmful by the World Health Organization (WHO).⁷ In this stage, due to the amount of medical equipment required by newborns infants for their recovery, they are exposed to uncontrolled radiation 24/7 while hospitalized.

In 1993, Russel Reiter and Jo Robinson published their book *Melatonin*,⁹ which included a theory explaining that a reduced melatonin secretion, induced by EMFs, may lead to an increased incidence of cancer by reducing the immune and antioxidant defense provided by melatonin. This hypothesis was corroborated by several scientists and, in 2002, the team led by N. Cherry⁹ demonstrated the ability of electromagnetic radiation to reduce circulating melatonin levels.

MELATONIN AND ELECTROMAGNETIC FIELD IN A NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT Melatonin

The pineal gland is a midline brain structure that converts serotonin into melatonin during the night.¹⁰ Melatonin production is an essential signal for the internal synchronization of endocrine and non-endocrine rhythms, such as the sleep/wake cycle.¹¹⁻¹³ It is also a crucial part of the immune and antioxidant system

- a. Universidad Tecnológica de la Habana José A. Echeverría (CUJAE), Marianao, Havana, Cuba.
- b. Dirección Municipal de Electromedicina de Cárdenas, Matanzas, Cuba.
- c. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez (UACJ), Ciudad Juárez, Mexico.
- d. Center for Research, Development, and Production "Grito de Baire" (Centro de Investigación, Desarrollo y Producción "Grito de Baire," CIDP-GB), Union of Cuban Military Industries - Ministry of Revolutionary Armed Forces (Unión de Industrias Militares de Cuba-Ministerio de las Fuerzas Armadas Revolucionarias, UIM-MINFAR), Havana, Cuba.

E-mail address:
Janet Carvajal de la Osa, B.S.: janetco@automatica.cujae.edu.cu

Funding:
None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-8-2019
Accepted: 10-19-2019

because it assists in the destruction of free radicals.¹⁴

Exposure to low-frequency EMFs suppresses melatonin production because they have the ability of visible light to pervade the environment with their energy, thus impairing pineal gland performance to produce and secrete melatonin into the bloodstream.¹⁵ During gestation, the fetus perceives, through the umbilical cord, their mother's emotions and circadian rhythm, thus secreting melatonin. Secretion levels are detected as of 24 weeks of gestation and gradually increase until birth.^{16,17}

Newborn infants use this melatonin in the maturation of circadian rhythms in their first 72 hours of life because melatonin production is so imperceptible in the first week that the brain does not recognize it. Perceptible levels only start to be noticed 8 weeks after birth, increasing its production up to 50 % of adult levels¹⁸ and stabilizing at about 2-3 months old and 3-5 months old in term¹⁸⁻²⁰ and preterm¹⁶ newborn infants.

At the neonatal intensive care unit (NICU), lights are regulated, but they cannot be turned off during the night, as is the case of air conditioning and medical equipment used for newborn infant vital support, thus becoming the main sources of low-frequency EMFs. Melatonin production levels are subject to the light/dark cycle which, at the NICU, cannot be imposed. Therefore, the little melatonin production is altered, as well as the possibility of a faster recovery for an already-compromised immune system, thus creating the conditions for the development of opportunistic diseases,²¹ leukemia,²² and cancer²⁰ in the long term.

Evidence of the effects of magnetic fields on fetuses and newborn infants

Since 2006, effects caused by exposure to EMFs have been observed in fetuses and newborn infants. They occur in the setting of long-term, sustained low doses. Human studies have demonstrated that gestational exposure is a window for the development of mutant blood cells that are only activated after birth and turn into leukemia cells.^{23,24} Genotoxicity affecting deoxyribonucleic acid (DNA) creates a bond with the development of different cancers.²⁵ Damage occurs on the structure of selected brain cells and molecules;²⁶ the physiological and reproductive parameters of adults whose mothers were exposed to EMFs during pregnancy have also shown damage.²⁷

Animal studies have demonstrated effects on the increase of serum iron levels²⁸ and high levels of cell death resulting from elevated endocrine indicators.³

Sources of fetal and neonatal exposure include computer (laptop)²⁹ and mobile phone use during pregnancy and neonatal incubators with high radiation levels.^{22,30}

Electromagnetic fields and medical equipment

IEC 60601-1-2 standard³¹ establishes that medical equipment should operate in a magnetic field of $3 \text{ A/m} = 3.78 \mu\text{T}$, while the recommendations by the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP)⁶ indicate that people should not remain in a room where radiation exceeds $2 \times 10^{-4} \text{ T} = 200 \mu\text{T}$. Expected levels inside an incubator are below $10 \text{ mG} = 1 \mu\text{T}$; however, values up to $88.4 \text{ mG} = 8.84 \mu\text{T}$ have been observed in normal incubators and up to $357 \text{ mG} = 35.7 \mu\text{T}$ in transport incubators.³²

The EMF decreases as the distance from the source increases. Therefore, an increased mattress thickness reduces EMF exposure levels. The material of the incubator frame also plays a major role. With plastic frames, the increase does not exceed $0.1 \text{ mG} = 0.01 \mu\text{T}$;³² however, if they are made of iron, it may reach $500 \text{ mG} = 50 \mu\text{T}$.³²

Experience

The objective of this study was to measure low-frequency EMFs generated in the environment of a NICU and their influence on incubators so as to verify whether magnetic induction levels, as established by the ICNIRP 2010 guidelines, and the values defined by the IEC standard for electromagnetic compatibility were within recommended limits to ensure newborn infant protection.

The study was conducted in the third and fourth week of April 2018 at the level III NICU of Hospital Ramón González Coro, a provincial referral facility for newborn infants with a birth weight of less than 1500 g. The NICU had 6 cubicles for the hospitalization of patients and beds were distributed depending on the treatment each newborn required.

Magnetic fields were measured using a PCE-G28 gauss meter. *Table 1* describes the technical specifications provided by the manufacturer.

Methodology for measurements

1. The fields radiated by incubators were measured by positioning the sensor perpendicular to the incubator's outer walls and measuring the radiation that reached the 4 sides with the sensor placed at 1.0 m above ground level. It was rotated clockwise (from left to right) so as to recreate the same conditions for all measurements. This task was repeated for 5 days in a row, twice a day (morning and afternoon). Such measurement procedure was developed based on the bibliography and introducing specific features in relation to our objective.
2. Values were averaged.
3. Then, values were compared to those recommended by the ICNIRP 2010 guidelines for the general public and the electromagnetic interference limits set by the IEC, and subsequently plotted.

Data collection

Preterm infants born before 37 weeks of gestation or with a birth weight of less than 2500 g and term infants with a birth weight of less than 5000 g were hospitalized at this NICU. These infants stayed at the NICU approximately 5 to 15 days if their condition was not very severe and up to several months if they had a very severe disease.

At the time of the study, 11 newborn infants were hospitalized and distributed among the cubicles as shown in *Table 2*, which also shows collected physical and technological data and magnetic field levels measured at each incubator. It was observed that cubicles D and E were smaller and medical equipment items were jumbled together, so the distance between them was measured to verify, based on the formula described in the IEC standard, that electromagnetic non-interference requirements between medical equipment items were met in terms of distance.

TABLE 1. Technical specifications of the PCE-G28 gauss meter

Data shown	Current measurement
Range	0 to 20 μ T / 0 to 200 μ T / 0 to 2000 μ T
Resolution	0.01 / 0.1 / 1 μ T (depending on range)
Accuracy	$\pm 4\%$ + 3 d (in range 20 μ T) $\pm 5\%$ + 3 d (in range 200 μ T) $\pm 10\%$ + 5 d (in range 2000 μ T)
Frequency	30-300 Hz
Display	LCD screen
Weight	470 g
Power	9 V battery

d: digits.

Significant aspects and recommendations

Values were measured outside the incubators due to biosafety concerns and in compliance with the epidemiological regulations of the Cuban Ministry of Health (MINSAP). The comparison of the average values with the recommendations by the ICNIRP and the IEC standard is shown in *Figure 1*, and it is observed that they are not exceeded.

The precautionary principle is applied when there is a high level of scientific uncertainty and a need to take measures against potentially

TABLE 2. Average measurement values and population characteristics and technology per bed

Cubicle	Equipment	Br (average)	Weight (g)	Gestational age (weeks)	Length of stay (days)	Equipment
THERAPY B	Incubator 1	0.66 μ T	2800	38.4	10	MPP
	Incubator 2	0.87 μ T	1920	35	21	MPP; V
	Incubator 3	0.82 μ T	1475	34.3	15	V; MPP; IP
	Incubator 4	0.30 μ T	-	-	-	Out of service
THERAPY C	Incubator 1	0.74 μ T	1480	29	30	V; IP; 2MPP; 2PP
THERAPY D	Incubator 1	0.47 μ T	1585	32	15	MPP
	Incubator 2	0.78 μ T	1680	32.4	15	MPP
	Incubator 3	0.76 μ T	1620	32.4	15	MPP
THERAPY E	Warmer 1	0.45 μ T	3600	40	5	-
	Warmer 2	0.70 μ T	3125	36.2	5	-
	Warmer 3	0.47 μ T	3480	41	5	-
	Warmer 4	0.34 μ T	-	-	-	Out of service
	Warmer 5	0.31 μ T	-	-	-	Out of service
THERAPY F	Incubator 1	0.13 μ T	-	-	-	Out of service
THERAPY H	Incubator 1	0.67 μ T	1240	30.3	45	MPP; V; MSD; IP; PP

Br: flux density; MPP: monitor of physiological parameters; V: ventilator; IP: infusion pump; PP: perfusion pump; MSD: medical suction device.

severe risks without waiting for the outcomes of further scientific investigations.³³ For this reason, respecting reference levels will warrant the respect of basic restrictions.

The following factors help to limit radiations: 1) incident field parameters; 2) characteristics of exposed body (size, internal and external geometry, and tissue dielectric properties); and 3) effects of electrical ground and reflection of other objects on the field close to the exposed body. For this reason, the dosimetry for non-ionizing radiation limits was defined by correlating the effects of temperature on the body, i.e., absorbed energy transformed into thermal energy.

Based on this principle, and to limit non-ionizing radiation in the low-frequency range, the ICNIRP adopted a value of 1000 μT for 50/60 Hz for occupational exposure with a safety margin large enough to prevent the stimulation effects of contact-induced currents under all possible conditions. They adopted the same criterion for reference levels for the general public and reduced them to a fifth, i.e., 200 μT , thus preventing indirect adverse effects for more than 90 % of exposed individuals, especially considering children.⁶

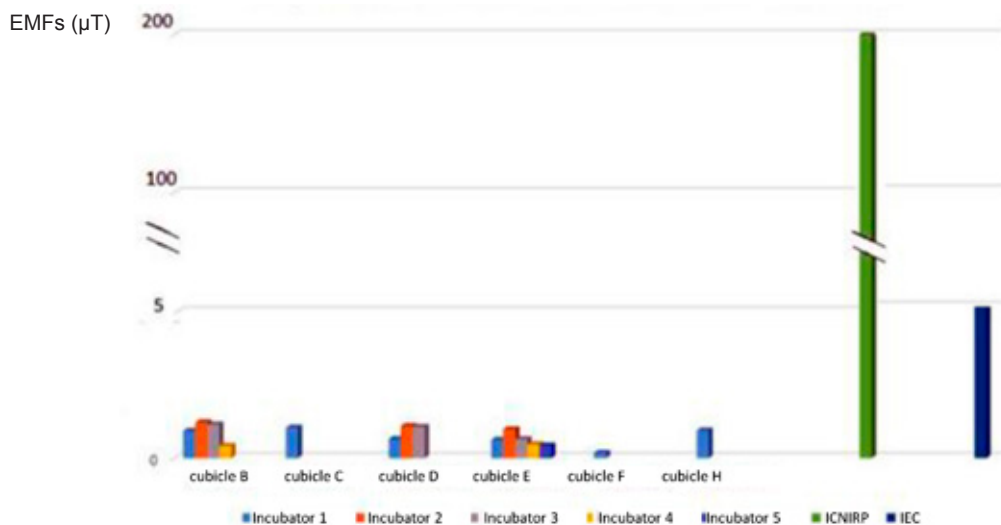
Although measured values were far below the standard, it is worth paying attention to other matters, such as the situation in cubicle C, where there were too many equipment items around the

incubator, which may have caused the resulting value. Or, for example, cubicles B and H, where incubators had been in use for 30 years and, even though they still stood in for comfortable fetal uterine conditions, they may have lost their electromagnetic compatibility feature.

Based on this criterion, this medical equipment should be replaced.

In addition, electromagnetic interference is one of the most important factors leading to increased EMF levels. This is because it always increases the existing field due to its additive capacity. Based on the studies done on this matter, it may cause either malfunctioning without any major complications or life-threatening conditions, or even lead to misdiagnosis due to false positive results.³⁴ For this reason, medical equipment compatibility, the distance between equipment items to prevent interference with one another, and environmental values for operation have been standardized by the IEC. Reviewing the cubicles, it was observed that in cubicles D and E some incubators were too close to one another so, since electromagnetic interference was suspected, distance was measured to implement the formula for the minimum distance for non-interference established by the IEC standard: $D = 1,2 \sqrt{P}$ (1), so as to determine if suspicions were true. Based on estimations, it was observed that this type of incubator should be more than 1.2 m away from

FIGURE 1. Chart to compare the study measurements to the standard values established by the International Electrotechnical Commission (IEC) and those recommended by the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP)



EMFs: electromagnetic fields; IEC: International Electrotechnical Commission; ICNIRP: International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection.

any equipment, which would reduce radiation values by 20 %, whereas in cubicle D, warmers should be at 1 m from one another. When observing the values for this cubicle, the 0.70 μ T measurement was determined between 2 sources, so an infant in that position is exposed to higher values and a greater risk.

To eliminate such interference, it is recommended to place medical equipment at a distance equal to or higher than estimated limits.

All measurements were within standard and expected values. This does not mean that this area should not be supervised because the effects on neonatal melatonin in incubators as of 0.2 μ T³⁵ up to 10 μ T have been reported; in addition, they start affecting the heart and cause chest angina and fibrillation,³⁰ and even heart attack when reaching 20 μ T.^{22,32}

A strict surveillance of medical equipment distance is recommended because interference is imperceptible to the eye and increases radiation levels in the electromagnetic environment.

CONCLUSIONS

According to measurements, the low-frequency magnetic field was within the limits established by the ICNIRP 2010 guidelines and the IEC. Although values did not exceed those recommended by the ICNIRP and the IEC, it is worth noting that patients at the NICU received non-ionizing radiation 24/7, so it was very important to maintain the precautionary principle. These verifications should be extended to other facilities where these health care services are offered, because it is important to know the potential effects on future infant development. ■

REFERENCES

- Herrera Aguirre AG, Rodríguez Tapia J, Suárez Aceves R, Hernández Bautista VM. El sistema inmune neonatal y su relación con la infección. *Alerg e Inmunol Pediatr*. 2013; 22(3):101-13.
- Rellán Rodríguez S, García De Ribera C, Aragón García MP. El recién nacido prematuro. In: Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2.da ed. Madrid: SEN; 2008; 8:68-77.
- Johansson O. Disturbance of the immune system by electromagnetic fields-A potentially underlying cause for cellular damage and tissue repair reduction which could lead to disease and impairment. *Pathophysiology*. 2009; 16(2-3):157-77.
- Alessandrini Garaboa N, Sarmiento Portal Y, Marquez Concepción Y, Portal Miranda ME, et al. El recién nacido pretérmino con infección de inicio precoz. *Rev Ciencias Médicas*. 2015; 19(6):1014-27.
- Belyaev I, Dean A, Eger H, Hubmann G, et al. EUROPAEM EMF Guideline 2016 for the prevention, diagnosis and treatment of EMF-related health problems and illnesses. *Rev Environ Health*. 2016; 31(3):363-97.
- International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 Hz to 100 kHz). *Health Phys*. 2010; 99(6):818-36.
- Organización Mundial de la Salud. Estableciendo un diálogo sobre los riesgos de los campos electromagnéticos. Ginebra: OMS; 2005: 42. [Accessed on: October 22nd, 2019]. Available at: https://www.who.int/peh-emf/publications/emf_handbook_spanish.pdf u a=T.
- Reiter R, Robinson J. Melatonin. New York: Bantam Books; 1996. [Accessed on: October 22nd, 2019]. Available at: <https://www.pengu.in/random.house.com/books/140286/melatonin-by-russel-j-reiter-phd-and-jorobinson/9780553574845/>.
- Cherry NJ. EMF/EMR reduces melatonin in animals and people. 2002. [Accessed on: October 22nd, 2019]. Available at: https://research.archive.lincoln.ac.nz/bitstream/handle/10182/3906/90_b1_EMR_Reduces_Melatonin_in_Animals_and_People.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- López-Muñoz F, Marín F, Álamo C. El devenir histórico de la glándula pineal: II. De sede del alma a órgano neuroendocrino. *Rev Neurol*. 2010; 50(2):117-25.
- Acuña Castroviejo D. Informe científico sobre el efecto de los campos electromagnéticos en el sistema endocrino humano y patologías asociadas. Granada: Universidad de Granada; 2006. [Accessed on: October 22nd, 2019]. Available at: https://maruxahernando.typepad.com/mi_weblog/2013/01/nforme-cient%C3%ADfico-sobre-el-efecto-de-los-campos-electromagn%C3%A9ticos-en-el-sistema-endocrino-humano-y-patolog%C3%ADas-asociadas-1.html.
- Peñuela Epalza ME, Páez Jiménez DA, Castro Cantillo LC, Harvey Ortega JC, et al. Prevalencia de insomnio en adultos de 18 a 60 años de edad y exposición a campos electromagnéticos en hogares de Barranquilla, Colombia. *Biomédica*. 2015; 35(Supl 2):120-9.
- Jiménez-Rubio G, Solís-Chagoyán H, Domínguez-Alonso A, Benítez-King G. Alteraciones del ciclo circadiano en las enfermedades psiquiátricas: papel sincronizador de la melatonina en el ciclo sueño-vigilia y la polaridad neuronal. *Salud Ment*. 2011; 34 (2): 167-73.
- Consales C, Merla C, Marino C, Benassi B. Electromagnetic fields, oxidative stress, and neurodegeneration. *Int Cell Biol*. 2012; 2012:683897.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Brzezinski A, Bhatnagar KP, et al. Melatonin, immune function and cancer. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2011; 5(2):109-23, 2011.
- Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Gitto E, et al. Melatonin for the newborn. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2014; 3(2):e030232.
- Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015; 19(2):122-33.
- Biran V, Phan Duy A, Decobert F, Bednarek N, et al. Is melatonin ready to be used in preterm infants as a neuro protectant. *Dev Med Child Neurol*. 2014; 56(8):717-23.
- Paprocka J, Kijonka M, Rzepka B, Sokół M. Melatonin in Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Term and Preterm Babies. *Int J Endocrinol*. 2019; 2019:9626715.
- Muñoz-Hoyos A, Bonillo-Perales A, Ávila-Villegas R, González-Ripoll M, et al. Melatonin levels during the first week of life and their relation with the antioxidant response in the perinatal period. *Neonatology*. 2007; 92(3):209-16.
- Pin Arboledas G, Merino Andreu M, De la Calle Cabrera T, Hidalgo Vicario MI, et al. Consenso sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño*. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(5):328.e1-9.

22. Söderberg KC, Naumburg E, Anger G, Cnattingius S, et al. Childhood Leukemia and Magnetic Fields in Infant Incubators. *Epidemiology*. 2002; 13(1):45-9.
23. Kheifets L, Afifi A, Monroe J, Swanson J. Exploring exposure-response for magnetic fields and childhood leukemia. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2011; 21(6):625-33.
24. Zhao L, Liu X, Wang C, Yan K, et al. Magnetic fields exposure and childhood leukemia risk: a meta-analysis based on 11,699 cases and 13,194 controls. *Leuk Res*. 2014; 38(3):269-74.
25. Udrouiu I. Genotoxic properties of extremely low frequency electromagnetic fields. In: Guiliani L, Soffritti M (eds.). Non-thermal effects and mechanisms of interaction between electromagnetic fields and living mater. Bologna: Mattioli; 2010. Págs. 123-34.
26. Markov M, Grigoriev Y. Protect children from EMF. *Electromagn Biol Med*. 2015; 34(3):251-6.
27. Paparella C, Pavesi A, Provenzal O, Ombrella A, et al. Infertilidd masculina. Exposicion laboral a factores ambientales y su efecto sobre la calidad seminal. *Rev Urug Med Int*. 2017; 2(2):10-21.
28. Söker S, Sert C, Deniz M, Ayazc E, et al. The effect of extremely low frequency magnetic field on heart tissue iron density. *J Clin Exp Invest*. 2011; 2(2):144-48.
29. Bellieni CV, Pinto I, Bogi A, Zoppetti N, et al. Exposure to Electromagnetic Fields From Laptop Use of "Laptop" Computers. *Arch Environ Occup Health*. 2012; 67(1):31-6.
30. Bellieni CV, Acampa M, Maffei M, Maffei S, et al. Electromagnetic fields produced by incubators influence heart rate variability in newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93(4):F298-301.
31. International Electrotechnical Commission. IEC 60601-1-2 Medical electrical equipment. Part 1-2: General requirements for safety – Collateral standard: Electromagnetic compatibility – Requirements and tests. Geneva: IEC; 2004.
32. Bellieni CV, Nardi V, Buonocore G, Di Fabio S, et al. Electromagnetic fields in neonatal incubators: the reasons for an alert. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 32(4):695-9.
33. Ohliger T. La política de medio ambiente: principios generales y marco básico. Fichas temáticas sobre la Unión Europea, Parlamento Europeo. 2019. [Accesse don: October 22nd, 2019]. Available at: <http://www.europarl.europa.eu/factsheets/es/sheet/71/la-politica-de-medio-ambiente-principios-generales-y-marco-basico>.
34. Luca C, Ciorap R, Andritoi D. Influence of electromagnetic fields on medical devices used in the thermoregulations. *Acta Electroteh*. 2018; 59(4):277-80.
35. Bellieni CV, Tei M, Lacoponi F, Tatarano ML. Is newborn melatonin production influenced by magnetic fields produced by incubators? *Early Hum Dev*. 2012; 88(8):707-10.

Políticas públicas basadas en evidencia científica: el caso de la seguridad vial infantil

Public policies based on scientific evidence: child road safety

Dra. Virginia Núñez-Samudio^{a,b,c} y Dr. Iván Landires^{a,c,d,e}

RESUMEN

Los accidentes de tránsito son un problema de salud pública global. En América Latina, la tasa de mortalidad por accidentes de tránsito en niños es casi el doble que el promedio mundial. Se presenta nuestra experiencia en la formulación de una política pública de seguridad vial infantil en Panamá, basada en la evidencia científica generada por nuestro grupo de investigación. Además, se propone un modelo para la formulación de políticas públicas que podría usarse en otros países latinoamericanos. Se trata de un vector de formulación que es parte del ciclo de las políticas públicas e incluye la identificación de un problema público, la ejecución de la investigación científica, la publicación y la socialización de los productos científicos para la formulación de la política pública con la participación incluyente de los científicos, la sociedad civil y los tomadores de decisiones cuando estos comparten espacios de diálogo.

Palabras clave: política pública, medicina basada en la evidencia, automóviles, medida de seguridad, Panamá.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e252>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e252>

- a. Instituto de Ciencias Médicas, Las Tablas, Panamá.
- b. Sección de Epidemiología, Departamento de Salud Pública, Región de Salud de Herrera, Ministerio de Salud, Panamá.
- c. Sistema Nacional de Investigación (SNI), Secretaría Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (SENACYT), Panamá.
- d. Hospital Joaquín Pablo Franco Sayas, Región de Salud de Los Santos, Ministerio de Salud, Panamá.
- e. Centro Regional Universitario de Azuero, CRUA, Universidad de Panamá, Chitre, Herrera, Panamá.

Correspondencia:
Dr. Iván Landires:
ilandires@
institutodeciencias
medicas.org

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 20-4-2019
Aceptado: 20-10-2019

Cómo citar: Núñez-Samudio V, Landires I. Políticas públicas basadas en evidencia científica: el caso de la seguridad vial infantil. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e252-e257.

INTRODUCCIÓN

Los accidentes de tránsito son, actualmente, un problema de salud pública global. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a nivel mundial, causan, por año, 1,35 millones de víctimas mortales y son la primera causa de muerte en niños de 5 a 14 años y en jóvenes de 15 a 29 años.¹ En América Latina, la tasa de mortalidad por accidentes de tránsito en niños es casi el doble que el promedio mundial.²

Anteriormente, esta temática era considerada una problemática del sector transporte, pero, debido a las altas cifras de víctimas, el sector salud tiene, en la actualidad, a nivel global, una participación activa en la prevención y vigilancia de las muertes y víctimas por accidentes de tránsito. Es importante evidenciar los determinantes que juegan un papel fundamental en la alta tasa de mortalidad y discapacidad infantil por accidentes de tránsito. Así, por ejemplo, se aumentarían los beneficios para la población en general si existiesen condiciones más seguras de circulación o si se reglamentasen adecuadas políticas públicas para el uso correcto del cinturón de seguridad y de los sistemas de retención infantil (sillas de seguridad infantil para niños que viajan en los automóviles).³

Según ha sido demostrado por diversos estudios, la correcta instalación y utilización de los sistemas de retención infantil en los automóviles reduce, aproximadamente, en un 71 % la mortalidad en niños menores de 1 año y entre un 54 % y un 80 % en los niños de entre 1 y 4 años. Además, los sistemas de retención infantil previenen entre un 50 % y un 90 % de todas las lesiones infantiles graves, incluidas las secuelas que generan discapacidad.⁴⁻⁶

Si bien es cierto que existen consensos internacionales en relación con las reglamentaciones del uso de los sistemas de retención infantil, estas varían mucho de país a país, lo que se ve reflejado en sus tasas anuales de mortalidad infantil por accidentes de tránsito. Un estudio

efectuado por MAPFRE en 2016 con datos de varios países latinoamericanos mostró que la tasa media de mortalidad infantil anual por accidentes de tránsito era de 32 por millón de habitantes, mientras que, en los países de la Unión Europea, era de 6 niños fallecidos por millón de habitantes, es decir que, en los países latinoamericanos, la tasa media de mortalidad infantil anual por accidentes de tránsito era hasta 5,3 veces más alta que en la Unión Europea.⁷

Según un estudio latinoamericano,⁸ el Programa de Evaluación de Automóviles Nuevos para América Latina y el Caribe (*New Car Assessment Programme for Latin America and the Caribbean*, *Latin NCAP*) ha mostrado avances en la actualización de los niveles de seguridad de los automóviles más vendidos en la región. En un futuro próximo, todos los automóviles nuevos vendidos en la región deberían cumplir con la calificación más alta posible con el objetivo de proteger la seguridad de los niños y adultos latinoamericanos.

En un estudio reciente,⁸ solo 1 y 7 de 48 modelos de automóviles evaluados lograron un nivel de protección de 5 estrellas para los pasajeros niños y adultos, respectivamente, lo que muestra que aún queda mucho por recorrer en mejoramiento de la tecnología de seguridad para los usuarios dentro de los automóviles nuevos vendidos en América Latina. Es a través de estas evaluaciones que *Latin NCAP* ha venido promoviendo mejoras en las medidas para el uso de los sistemas de retención infantil en América Latina.

Un estudio latinoamericano reciente sobre la situación de la seguridad infantil en el automóvil⁸ con datos de 17 países analizó, sobre la base de puntajes, las siguientes variables: tasa de siniestralidad infantil, legislación sobre sistemas de retención infantil, eficacia de la fiscalización, requisitos técnicos de los sistemas de retención infantil, campañas de información sobre sistemas de retención infantil, estadísticas de siniestralidad infantil accesibles *online*. Luego del análisis, ha sido evidente que casi todos los países de la región latinoamericana superan con hasta el doble o más de los valores de las tasas de muertes de siniestralidad infantil observadas en países de Europa y Norteamérica, los cuales registran más legislaciones de seguridad vial infantil adecuadas.

Esto último deja en evidencia la clara necesidad de nuevas políticas públicas de seguridad vial infantil en la región latinoamericana. De acuerdo con los datos del

estudio, existen diferentes avances en los logros sobre legislación y fiscalización asociada a los sistemas de retención infantil. En particular y a modo de ejemplo, la mayoría de los países latinoamericanos tenían debilidades en su legislación sobre la obligatoriedad del uso de los sistemas de retención infantil y tan solo tres países tenían una legislación y fiscalización del cumplimiento de la legislación que podía considerarse, según los términos de evaluación, como completa.

La fiscalización solo adquiere su máximo sentido cuando la legislación no tiene carencias importantes, lo cual no es el caso en muchos países latinoamericanos. En Norteamérica y en los países europeos con buena legislación de seguridad vial, para que un sistema de retención infantil pueda ponerse a la venta, el fabricante debe demostrar que su producto es capaz de superar ciertas pruebas de seguridad. Solo tres de los países considerados en un estudio reciente (Brasil, Chile y Puerto Rico) exigen alguna normativa técnica de tipo nacional o internacional de los productos que se ofrecen en el mercado. Además, según el estudio referido, únicamente cuatro países (Brasil, Puerto Rico, México y Uruguay) tienen campañas nacionales, permanentes y específicas en materia de promoción del uso de los sistemas de retención infantil.

Con respecto a la disponibilidad de los datos *online*, estos no son obtenidos ni registrados de forma comparable por los diferentes países latinoamericanos. En cinco de los países estudiados, la información requerida no se encuentra disponible *online*. Las recomendaciones del estudio referido han sido las siguientes:⁸

1. Formular y revisar las legislaciones nacionales de modo que se garantice una protección universal de los niños en el automóvil.
2. Dicha legislación debe exigir, adicionalmente, que los asientos y los sistemas de retención infantil cumplan con alguna de las normativas técnicas internacionales ya disponibles y que exista una adecuada fiscalización de estas.
3. Adoptar y/o actualizar un sistema de recolección y procesamiento de datos de acuerdo con las normativas internacionales.
4. Lanzar campañas sobre la vulnerabilidad de los niños en el automóvil y la necesidad del uso correcto de los sistemas de retención infantil.

Con respecto al caso específico del estado de la seguridad vial en la Argentina, se ha podido identificar que se requiere aún un marco normativo de los sistemas de retención infantil

más robusto.⁸ Un estudio sobre la mortalidad de niños y adolescentes por accidentes de tránsito en la Argentina, llevado a cabo por la Agencia Nacional de Seguridad Vial (ANSV), reportó que un 8 % correspondía a víctimas menores de 16 años de edad.⁹ El Decreto 779/95, que modifica la Ley de Tránsito 24449, hace obligatorio el uso del sistema de retención infantil.⁹ Sin embargo, cada jurisdicción debe adherir a la ley para que pueda ser efectiva en su territorio. En el artículo 40 del Decreto, puede leerse lo siguiente:⁹ “Los menores de diez años deben viajar sujetos al asiento trasero con el sistema de retención infantil homologado, en relación con su peso y tamaño”.

Además, los requisitos técnicos de seguridad en el interior de los automóviles que posee la Argentina están por encima del promedio de los adoptados por los países de América Latina y el Caribe.⁸ Cabe notar también que la Argentina sobresale por su labor realizada en cuanto a campañas de seguridad vial en sistemas de retención infantil a través de la ANSV.⁸

Según un estudio sobre la situación de la seguridad vial infantil hecho en Panamá¹⁰ recientemente, nuestro grupo de investigación evidenció que las muertes de niños por accidentes de tránsito constituían un problema de salud pública, que, después del primer año de vida y hasta los 14 años de edad, era la principal causa de muerte después de las infecciones. Según el estudio, en Panamá, durante los años 2005-2012, se registraron un total de 10 603 víctimas por accidentes de tránsito en edades comprendidas entre los 0 y los 14 años, de las cuales 213 fueron víctimas mortales. Sin embargo, estos datos solo mostraron el número de víctimas que fallecían en el lugar del accidente, por lo que podría ser aún más elevado, ya que la recomendación de la OMS fue definir las muertes por accidentes de tránsito como aquellas que ocurrían en los primeros 30 días posteriores al evento y como consecuencia de las heridas recibidas en el accidente.

El estudio también reportó que la tasa media de mortalidad infantil anual por accidentes de tránsito en Panamá era de 28 por millón de habitantes, entre 3 y 4 veces mayor que en países con adecuada reglamentación de seguridad vial, como España, y que los niños menores de 5 años eran el grupo que presentaba el mayor número de víctimas mortales además del mayor porcentaje de índices de letalidad.¹⁰ El accidente de tránsito de tipo choque de automóviles que transportaban niños arrojó el mayor número de víctimas (el 68 %), seguido por el atropello de

niños peatones (el 19 %), niños transportados en automóviles que sufrían vuelcos (el 9 %) y otros (el 4 %), lo que indicó que una importante mayoría, de al menos, un 77 % de niños víctimas de accidentes de tránsito en Panamá viajaban transportados como pasajeros en los automóviles.¹⁰

El incremento de la letalidad en menores de 5 años, probablemente, obedece a una falta de legislación sobre el uso del sistema de retención infantil y la falta de mejores campañas de información y concientización. Con la evidencia científica surgida de este estudio, se obtuvo como beneficio a corto plazo la identificación de un problema de salud pública en la población infantil; a mediano plazo, surgió la posibilidad de adoptar una nueva política pública de tránsito y, a largo plazo, se espera obtener una significativa disminución de la mortalidad y las secuelas.

En Panamá, el Reglamento de Tránsito estipula, en el artículo 127, el uso de los sistemas de retención infantil solamente en el caso de menores de 2 años de edad que viajen solos en el asiento trasero del automóvil,⁸ por lo que se hace necesario, según la evidencia científica descrita arriba, trabajar por el desarrollo de mejores políticas públicas de seguridad vial infantil.

Formulación de políticas públicas de seguridad vial basadas en evidencia científica

En Panamá, existe una política pública de estado sobre seguridad vial, el Plan Nacional para el Decenio de Acción para la Seguridad Vial 2011-2020 de la República de Panamá,¹¹ cuyas metas son las siguientes: 1) Disminuir en un 15 % la tasa de mortalidad por cada cien mil habitantes hacia el año 2020; 2) Disminuir en un 43 % la tasa de accidentes por cada cien mil habitantes hacia el año 2020. El ciclo de las políticas públicas está constituido por 3 elementos básicos, que son formulación, implementación y evaluación.¹² La formulación o diseño de una política pública es la capacidad para detectar un problema público y generar el mejor curso de acción para resolverlo.¹²

El presente artículo comparte nuestra reciente experiencia de trabajo colaborativo multisectorial para la formulación de una política pública de seguridad vial infantil basada en evidencia científica que ha sido generada por nuestro grupo de investigación¹⁰ y que propone mejorar la política pública de estado existente gracias a la detección de un problema público (mortalidad infantil por accidentes de tránsito incrementada en niños panameños) y una propuesta de un

curso de acción adecuado para intentar disminuir esta mortalidad (reglamentación del uso del sistema de retención infantil en todo niño que viaja en automóviles con menos de 135 cm de estatura). Una vez generada la evidencia y de haber publicado el estudio en una revista científica,¹⁰ nuestro grupo de investigadores del Instituto de Ciencias Médicas se propuso continuar trabajando para la formulación de una mejora en la política pública de seguridad vial infantil en Panamá. Para ello, se sumaron actores de la sociedad civil y tomadores de decisiones del sector gubernamental y legislativo.

Los resultados del estudio fueron presentados en diversos congresos y simposios científicos, así como también a la Sociedad Panameña de Pediatría, movimientos científicos en Panamá, representantes del Gobierno, como fue el caso del director de la Autoridad de Tránsito y Transporte Terrestre (ATTT) y a varios diputados de la Asamblea Nacional de Panamá. Además, se efectuó un trabajo de divulgación de los resultados del estudio en los medios de comunicación panameños y por redes sociales. Nuestro trabajo de cabildeo (*lobby* en inglés) ha ido sumando actores de la sociedad civil, como conductores de transporte selectivo, fundaciones interesadas en el tema de educación en seguridad vial, potenciales vendedores de los sistemas de retención infantil y personas naturales. Se solicitó cortesía de sala ante el pleno de la Asamblea Nacional con el fin de exponer la evidencia científica que sustenta la propuesta del diseño de un proyecto de ley de seguridad vial infantil en Panamá, el cual fue redactado por un grupo de diputados con nuestra asesoría científica y de los representantes de la sociedad civil participantes.

Este trabajo de formulación de políticas públicas rindió frutos en marzo de 2018 cuando se aprobaron en tercer debate en la Asamblea Nacional de la República de Panamá los Proyectos de Ley 491 y 510 fusionados,¹³ que adoptaban medidas de seguridad vial para menores de edad con el siguiente objetivo “establecer la obligatoriedad del uso de las sillas de retención infantil (SRI), como medida de prevención y seguridad vial para niños hasta 135 centímetros de estatura los cuales deberán utilizar en todo momento las sillas de retención infantil de acuerdo con su edad, tamaño y peso al viajar en el asiento trasero de los vehículos, con el fin de proteger su integridad física”.

Esta es la primera vez, según nuestro conocimiento, que, en Panamá, se trabaja en la

formulación de una política pública en salud sobre la base de un estudio de investigación científica, realizado totalmente en nuestro país con datos e investigadores panameños, que identifican un problema de salud pública y proponen una formulación para una mejora de una política pública en función de una ley de la República. En 2018, la OMS reportó que, en América Latina, los únicos países con leyes de seguridad vial con objetivos similares a los que se describen arriba eran Costa Rica, Chile y Uruguay.¹

Este es un ejemplo de cómo las investigaciones y la evidencia científica generadas en nuestros países latinoamericanos podrían incidir en políticas públicas de salud. Mejorar la legislación a través de nuevas y mejores políticas públicas ha sido reconocido por muchos Gobiernos como una medida para mitigar los factores de riesgo de accidentes de tránsito¹ y las tasas de mortalidad y la discapacidad asociadas. No obstante, debe reconocerse que las legislaciones, muchas veces, tienen limitaciones al tratarse solo de un primer paso de prevención, ya que experiencias previas han mostrado que debe trabajarse simultáneamente por mejorar la tecnología y las normas técnicas de seguridad de los automóviles vendidos en el país¹⁴ y de los sistemas de retención infantil por parte de los fabricantes.⁸

Al mismo tiempo, se deben fortalecer las medidas para que la sociedad civil pueda movilizarse para mejorar el acceso a los sistemas de retención infantil para los sectores de la población menos favorecidos económicamente a través de descuentos, cupones, certificados para regalo, programas de reciclado y reutilización o directamente la distribución gratuita, y mantener programas educativos constantes para fomentar su adquisición y uso correcto.¹⁵ El cumplimiento de la legislación sobre uso de los sistemas de retención infantil debe fomentarse también con una adecuada fiscalización.⁸ Estos últimos puntos son ya motivo de discusión y análisis en las mesas de trabajo de la legislación sobre seguridad vial infantil en Panamá.

DISCUSIÓN

De acuerdo con nuestra experiencia y el análisis que se ha hecho de ella, en la *Figura 1*, se sugiere un modelo para que los científicos puedan participar activamente en la formulación de políticas públicas basadas en la evidencia científica generada por ellos mismos. Este modelo muestra

que se trata de un vector de formulación de políticas públicas que incluye identificación de un problema público y ejecución de la investigación científica, la publicación y la socialización de los productos científicos para la formulación de la política pública con la participación incluyente de los científicos, la sociedad civil y los tomadores de decisiones. El vector de formulación que se propone en el presente trabajo es parte del ciclo de políticas públicas y tiene el potencial de transformarse en un catalizador para la formulación de políticas públicas cuando los científicos, la sociedad civil y los tomadores de decisiones comparten espacios de diálogo.

Dada su importancia sobre la salud a nivel mundial, la seguridad vial ha sido incluida en los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)¹⁶ para el año 2030, específicamente, en los siguientes: a) En el ODS 3 sobre salud y bienestar, en su meta 3.6: “para 2020, reducir a la mitad el número de muertes y lesiones causadas por accidentes de tráfico en el mundo”. b) En el ODS 11 sobre ciudades y comunidades sostenibles, en su meta 11.2: “para 2030, proporcionar acceso a sistemas de transporte seguros, asequibles, accesibles y sostenibles para todos”.

Se necesitan más y mejores políticas públicas para alcanzar las metas de los ODS en materia de

seguridad vial, por lo que se espera que nuestra experiencia, así como el modelo propuesto en este artículo para la formulación de políticas públicas basadas en evidencia científica, sirvan para que, en otros países latinoamericanos, nuevos estudios y propuestas incluyan de manera efectiva la participación de los científicos, la sociedad civil y los tomadores de decisiones a través de todo el ciclo de las políticas públicas. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen al Sistema Nacional de Investigación (SNI) de la Secretaría Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (SENACYT) de Panamá por su apoyo constante en el proceso de formulación de políticas públicas sobre la base de la evidencia científica generada por nuestro grupo de investigación.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. *Global status report on road safety 2018*. Geneva: WHO; 2018. [Acceso: 26 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/violence_injury_prevention/road_safety_status/2018/en/.
2. Fundación FIA. Calles para la vida. Trayectos Seguros y Saludables para los niños de América Latina y el Caribe. Santiago, Chile: UNICEF/Save the Children/FIA Foundation; 2018. [Acceso: 26 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.unicef.org/lac/media/2166/file>.

FIGURA 1. Modelo para la formulación de políticas públicas basadas en la evidencia científica



3. Banstola A, Mytton J. Cost-effectiveness of interventions to prevent road traffic injuries in low- and middle-income countries: A literature review. *Traffic Inj Prev.* 2017; 18(4):357-62.
4. Sauber-Schatz EK, West BA, Bergen G; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: restraint use and motor vehicle occupant death rates among children aged 0-12 years - United States, 2002-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(5):113-8.
5. Zaza S, Sleet DA, Thompson RS, Sosin DM, et al. Reviews of evidence regarding interventions to increase the use of child safety seats. *Am J Prev Med.* 2001; 21(4 Suppl):31-47.
6. Zhu M, Cummings P, Chu H, Cook LJ. Association of rear seat safety belt use with death in a traffic crash: a matched cohort study. *Inj Prev.* 2007; 13(3):183-5.
7. Ortega J, Monclús J, Gutiérrez A, Murciano M, et al. Dossier Fundación MAPFRE 2016 de Seguridad Vial Infantil en el automóvil en España y Latinoamérica: Sillitas infantiles. Madrid: Fundación MAPFRE; 2016. [Acceso: 26 de febrero de 2019]. Disponible en: https://sillasdecoche.fundacionmapfre.org/infantiles/images/Dossier-fundacion-mapfre-sri-2016_tcm725-240488.pdf.
8. Gallego Galeano R, De la Peña Mendoza S, Muñoz R, Taddia A, et al. Seguridad vial infantil: uso de los sistemas de retención. Análisis de la situación en América Latina y el Caribe. Washington, DC: BID/Fundación Mapfre; 2015. [Acceso: 26 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://publications.iadb.org/es/publicacion/15480/seguridad-vial-infantil-uso-de-los-sistemas-de-retencion-analisis-de-la-situacion>.
9. Argentina. Agencia Nacional de Seguridad Vial. Los chicos en el auto: ¿viajan seguros? [Acceso: 26 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/seguridadvial/viaje-sri>.
10. Nuñez-Samudio V, Jaramillo-Morales J, Landires I. Prevalence and characteristics of child victims in motor vehicle collisions in Panama. *Traffic Inj Prev.* 2016; 17(4):391-3.
11. Organización Panamericana de la Salud. Plan Nacional Para el Decenio de Acción para la Seguridad Vial 2011-2020 de la República de Panamá. [Acceso: 26 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/roadsafety/decade_of_action/plan/panama.pdf.
12. Knoepfel P, Larrue C, Varone F, Hill M. Public policy analysis. Bristol: Bristol University Press; 2007.
13. Proyectos de Ley 491 y 510 fusionados. Que adopta medidas de seguridad vial para menores de edad. Panamá: Asamblea Nacional de Panamá; 20 de marzo de 2017. [Acceso: 26 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.asamblea.gob.pa/APPS/SEG_LEGIS/PDF_SEG/PDF_SEG_2010/PDF_SEG_2017/2017_P_491.pdf.
14. Furas A, Bidez M, Burke D, Mergl K, et al. A Demonstration Project to Protect Child Road Users in a Latin American Country: Year 1 Engineering Assessment Status Report. 6th International Conference. Protection of Children in Cars. Munich, 4-5 December 2008. [Acceso: 26 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/265268532>.
15. Ehiri J, Ejere HOD, Magnussen L, Emusu D, et al. Interventions for promoting booster seat use in four to eight year olds travelling in motor vehicles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 25(1):CD004334.
16. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible. [Acceso: 20 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>.

Public policies based on scientific evidence: child road safety

Virginia Núñez-Samudio, M.D.^{a,b,c} and Iván Landires, M.D.^{a,c,d,e}

ABSTRACT

Road traffic accidents are a global public health problem. In Latin America, the mortality rate among children due to road traffic accidents almost doubles the global average. We describe our experience formulating a public policy on child road safety in Panama, based on the scientific evidence produced by our research group. Moreover, we propose a model for public policy-making that may be used in other Latin American countries. It is a formulation vector that is part of the public policy-making cycle and entails identifying a public problem, conducting scientific research, publishing and disseminating scientific products for public policy-making with the participation of scientists, the civil society, and decision-makers by sharing spaces for dialog. **Key words:** public policy, evidence-based medicine, cars, safety measure, Panama.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e252>

To cite: Núñez-Samudio V, Landires I. Public policies based on scientific evidence: child road safety. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e252-e257.

INTRODUCTION

Road traffic accidents are currently a global public health problem. According to the World Health Organization (WHO), globally they cause 1.35 millions of fatalities per year and are the first cause of death among children aged 5 to 14 years and young people aged 15 to 29 years.¹ In Latin America, the mortality rate among children due to road traffic accidents almost doubles the global average.²

Previously, this was considered a problem that concerned the transport sector; however, due to the high figures of victims, the health sector currently has an active global participation in the prevention and surveillance of road traffic accident fatalities and victims. It is important to make clear the determinants that play a critical role in the high rate

of child mortality and disability that results from road traffic accidents. For instance, the benefits for the general population would increase if traffic conditions were safer or adequate public policies for the correct use of seat belts and child restraint systems (child safety seats for children traveling in cars) were established.³

Several studies have demonstrated that the correct installation and use of child restraint systems in cars reduces mortality in children younger than 1 year old by approximately 71 %, and by 54-80 % in children aged 1 to 4 years. Moreover, child restraint systems prevent between 50 % and 90 % of all severe child injuries, including sequelae leading to disability.^{4,6}

Even though there are international consensus related to child restraint system regulations, they vary greatly from one country to the other, which is reflected in their annual child mortality rates due to road traffic accidents. A study conducted in 2016 by MAPFRE, based on data from several Latin American countries, showed that the mean annual child mortality rate due to road traffic accidents was 32 per million population, whereas in European Union countries that study reported 6 deceased children per million population; this means that, in Latin American countries, the mean annual child mortality rate due to road traffic accidents was up to 5.3 times higher than in the European Union.⁷

According to a Latin American study,⁸ the New Car Assessment Programme for Latin America and the Caribbean (Latin NCAP) has shown advances in updating the safety levels of the best-selling cars in the region. In

- a. Institute of Medical Sciences, Las Tablas, Panama.
- b. Division of Epidemiology, Department of Public Health, Herrera Health Region, Ministry of Health, Panama.
- c. National Research System (Sistema Nacional de Investigación, SNI), National Secretariat of Science, Technology and Innovation (Secretaría Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación, SENACYT), Panama.
- d. Hospital Joaquín Pablo Franco Sayas, Los Santos Health Region, Ministry of Health, Panama.
- e. Azuero University Regional Center (Centro Regional Universitario de Azuero, CRUA), Universidad de Panamá, Chitre, Herrera, Panama.

E-mail address:

Iván Landires, M.D.:
ilandires@instituto-deciencias-medicas.org

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 4-20-2019

Accepted: 10-20-2019

the near future, all new cars sold in the region will have to comply with the highest score possible in order to protect child and adult safety in Latin America.

In a recent study,⁸ only 1 and 7 out of 48 assessed car models attained a 5-star protection level for child and adult passengers, respectively, which shows that there is still a long way to go in the improvement of safety technology for the users of new cars sold in Latin America. With these assessments, Latin NCAP has been promoting improvements in measures for child restraint system use in Latin America.

A recent Latin American study on the situation of in-car child safety,⁸ with data from 17 countries and based on a scoring system, analyzed the following outcome measures: child accident rate, legislation on child restraint systems, audit effectiveness, technical requirements of child restraint systems, awareness campaigns on child restraint systems, and child accident statistics available online. After the analysis, it is clear that in almost every Latin American country child accident mortality rates double, or more, those observed in North America and European countries, where more adequate laws on child road safety have been established.

This reveals a clear need for new public policies on child road safety in Latin America. According to the study data, there are different advances in the audit and legislation associated with child restraint systems. In particular, for example, most Latin American countries had weaknesses in laws related to the compulsory use of child restraint systems, and only three countries had laws and auditing strategies in force for the compliance of legislation which could be considered "complete" according to the assessment.

Audit only makes complete sense when there are no major deficiencies in legislation, which is not the case in most Latin American countries. In North America and in European countries with adequate road safety legislation, for a child restraint system to be sold, the manufacturer must be able to prove that their product can pass certain safety tests. Only three of the countries considered in a recent study (Brazil, Chile, and Puerto Rico) require compliance with some type of national or international technical regulation for products offered in the market. Moreover, according to such study, only four countries (Brazil, Puerto Rico, Mexico, and Uruguay) have national, permanent and specific campaigns for

the promotion of child restraint system use.

Regarding online data availability, these are not obtained nor recorded in a comparable way by the different Latin American countries. In five of the studied countries, the required information is not available online. The aforementioned study has made the following recommendations:⁸

1. Formulating and reviewing national laws to ensure the universal protection of children in cars.
2. Such laws must also require that all child restraint systems and seats comply with one of the available international technical regulations and that an adequate audit is conducted.
3. Adopting and/or updating a data collection and processing system based on international regulations.
4. Launching campaigns on in-car child vulnerability and the need for the correct use of child restraint systems.

Regarding the specific situation of road safety in Argentina, there is a need for a more robust legal framework on child restraint systems.⁸ A study on child and adolescent mortality due to road traffic accidents in Argentina, conducted by the National Road Safety Agency (Agencia Nacional de Seguridad Vial, ANSV), reported that 8 % accounted for victims younger than 16 years.⁹ Decree 779/95, which amends Road Traffic Act 24449, mandates the use of child restraint systems.⁹ However, each jurisdiction must adhere to the act for it to be effective within that region. Article 40 of the Decree reads as follows:⁹ "Children younger than 10 years must travel secured to the back seat of the car with an authorized child restraint system, according to their size and weight".

Moreover, technical requirements for in-car safety in Argentina are above the average of those set by Latin American and Caribbean countries.⁸ It is also worth noting that Argentina stands out for its work on road safety campaigns related to child restraint systems through the ANSV.⁸

Based on a study on the situation of child road safety conducted in Panama,¹⁰ our research group recently showed that deaths among children due to road traffic accidents were a public health problem, which after the first year of life and up to 14 years of age was the main cause of death after infections. According to that study, in Panama, between 2005 and 2012, a total of 10 603 victims of road traffic accidents aged 0-14 years were recorded, out of which 213 were fatalities. Nevertheless, these figures only reflected the number of victims who died at the site of the accident; they may therefore be even higher, given

that the WHO suggested defining deaths from road traffic accidents as those happening within 30 days after the event and as a consequence of the injuries suffered in the accident.

The study also reported that, in Panama, the mean annual child mortality rate due to road traffic accidents was 28 per million population, between 3 and 4 times higher than that of countries with adequate road safety regulations, such as Spain, and that children younger than 5 years were the group with the highest number of fatalities and also the highest percentage of case-fatality rate.¹⁰ Crashes of cars transporting children were the type of road accident that caused the highest number of victims (68 %), followed by running over pedestrian children (19 %), children transported in cars that overturned (9 %), and others (4 %), which suggested that a substantial majority –of at least 77 %– of children who were road traffic accident victims in Panama were car passengers.¹⁰

The increased fatality in children younger than 5 years is probably due to the lack of legislation on the use of child restraint systems and the unavailability of better information and awareness campaigns. Based on the scientific evidence gathered from this study, in the short term, we were able to identify a public health problem affecting children; in the medium term, the possibility of adopting a new traffic public policy emerged; and in the long term, we expect a significant decrease in mortality and sequelae.

In Panama, Article 127 of Traffic Regulations sets out the requirement for child restraint system use only in children younger than 2 years who travel alone in the back seat of a car;⁸ based on the scientific evidence described above, it is therefore necessary to develop better public policies for child road safety.

Formulation of road safety public policies based on scientific evidence

The Republic of Panama has a state public policy on road safety, the National Plan for the Decade of Action for Road Safety 2011-2020,¹¹ with the following goals: 1) Reduce by 15 % the mortality rate per 100 000 population by 2020; 2) Reduce by 43 % the accident rate per 100 000 population by 2020. The public policy cycle consists of three basic elements: formulation, implementation, and evaluation.¹² Formulating or designing a public policy entails being able to detect a public problem and determine the best course of action to solve it.¹²

In this article, we share our recent experience of multisector collaborative work to formulate a public policy for child road safety based on the scientific evidence produced by our research group,¹⁰ which suggests improving the existing state public policy by detecting a public problem (increased mortality rate due to road traffic accidents in Panamanian children) and proposing an adequate course of action to attempt to reduce such mortality (regulation on the use of child restraint systems for every child measuring less than 135 cm who travels in a car). Once the evidence was obtained and the study was published in a scientific journal,¹⁰ our research group from the Institute of Medical Sciences resolved to keep on working towards formulating better public policies on child road safety in Panama. To this end, civil society actors and decision makers from the government and legislative sectors were added.

The study results were presented in different scientific conferences and symposiums, as well as to the Panamanian Society of Pediatrics, scientific movements from Panama, government representatives, such as the director from the Land Transit and Transportation Authority (Autoridad de Tránsito y Transporte Terrestre, ATTT), and several deputies of Panama's National Assembly. Moreover, the study results were disseminated through Panama's media and on social media. Thanks to our lobbying, different actors from the civil society have joined us, such as selective transport drivers, foundations interested in road safety education, potential sellers of child restraint systems, and natural persons. We requested the floor during the plenary session of the National Assembly in order to present the scientific evidence supporting the proposal of designing a law on child road safety in Panama, which was written by a group of deputies with our scientific counseling and the help of participating representatives of the civil society.

These public policy formulation efforts produced results in March 2018, when the merged bills 491 and 510 were approved in third debate in Panama's National Assembly,¹³ which adopted road safety measures for minors in order to “establish the mandatory use of child safety seats (CSS), as a prevention and road safety measure for children measuring up to 135 cm, who at all times must use child safety seats in accordance with their age, size, and weight when traveling in the back seat of a vehicle, with the purpose of protecting their physical integrity”.

To our knowledge, this is the first time that a public health policy formulation in Panama is based on a study of scientific evidence, conducted entirely in our country with Panamanian data and researchers, who identified a public health problem and proposed the improvement of a public policy based on a national law. In 2018, the WHO reported that the only countries in Latin America who had road safety laws with goals similar to those described above were Costa Rica, Chile, and Uruguay.¹

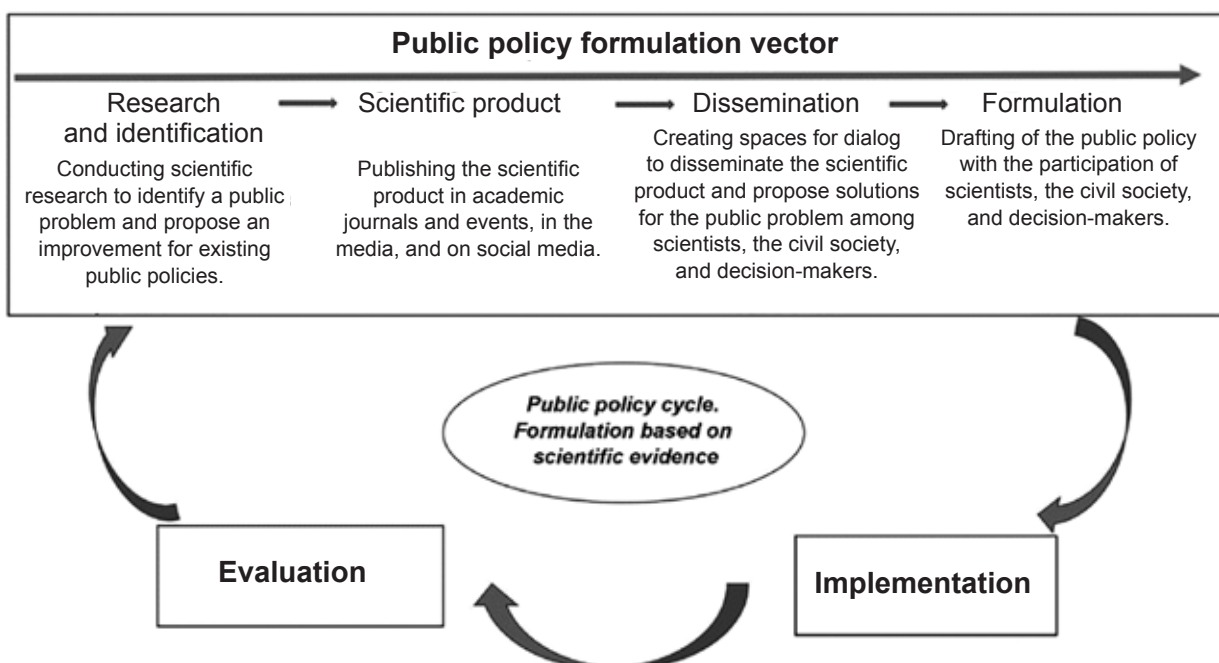
This is an example of how research and scientific evidence produced in Latin American countries may influence public health policies. Many governments have recognized improving legislation with new and better public policies as a measure to mitigate risk factors for road traffic accidents¹ and their associated mortality and disability rates. Nevertheless, it is important to acknowledge that legislations frequently have limitations since they are only the first step in prevention, given that many previous experiences have shown that simultaneous efforts should be made by manufacturers to improve the technology and technical standards of cars sold in the country¹⁴ and child restraint systems.⁸

At the same time, measures should be strengthened to allow the civil society to be mobilized to improve the access to child restraint systems by the less economically favored sectors of the population through discounts, coupons, gifts certificates, recycling and reuse programs, or free distribution directly, and maintain continuous educational programs to encourage their purchase and correct use.¹⁵ Compliance with legislation on the use of child restraint systems should also be promoted with an adequate audit.⁸ These last points are already being discussed and analyzed in roundtables regarding legislation on child road safety in Panama.

DISCUSSION

According to our experience and its analysis, *Figure 1* suggests a model that allows scientists to actively participate in the formulation of public policies based on scientific evidence produced by themselves. This model shows a public policy-making vector that entails identifying a public problem and conducting scientific research, and publishing and disseminating scientific products for public policy-making with the participation of scientists, the civil society, and decision-makers.

FIGURE 1. Model for public policy formulation based on scientific evidence



The formulation vector proposed in this article is part of the public policy cycle and has the potential to become a catalyst for public policy-making when scientists, the civil society and decision-makers share spaces for dialog.

Given its importance on global health, road safety has been included in the Sustainable Development Goals (SDGs)¹⁶ for 2030, specifically in the following: a) In SDG no. 3 regarding good health and well-being, in its target 3.6: "By 2020, halve the number of global deaths and injuries from road traffic accidents". b) In SDG no. 11 regarding sustainable cities and communities, in its target 11.2: "By 2030, provide access to safe, affordable, accessible and sustainable transport systems for all".

More and better public policies are needed to achieve the SDG targets regarding road safety; we therefore expect that our experience –as well as the model proposed in this article for public policy formulation based on scientific evidence– fosters the development, in other Latin American countries, of new studies and proposals effectively including the participation of scientists, the civil society, and decision-makers throughout the entire public policy cycle. ■

Acknowledgments

The authors would like to thank the National Research System (Sistema Nacional de Investigación, SNI) of the National Secretariat of Science, Technology and Innovation (Secretaría Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación, SENACYT) from Panama for their continued support in the public policy-making process based on scientific evidence produced by our research group.

REFERENCES

1. World Health Organization. *Global status report on road safety 2018*. Geneva: WHO; 2018. [Accessed on: February 26th, 2019]. Available at: https://www.who.int/violence_injury_prevention/road_safety_status/2018/en/.
2. Fundación FIA. *Calles para la vida. Trayectos Seguros y Saludables para los niños de América Latina y el Caribe*. Santiago, Chile: UNICEF/Save the Children/FIA Foundation; 2018. [Accessed on: February 26th, 2019]. Available at: <https://www.unicef.org/lac/media/2166/file>.
3. Banstola A, Mytton J. Cost-effectiveness of interventions to prevent road traffic injuries in low- and middle-income countries: A literature review. *Traffic Inj Prev*. 2017; 18(4):357-62.
4. Sauber-Schatz EK, West BA, Bergen G; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: restraint use and motor vehicle occupant death rates among children aged 0-12 years - United States, 2002-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63(5):113-8.
5. Zaza S, Sleet DA, Thompson RS, Sosin DM, et al. Reviews of evidence regarding interventions to increase the use of child safety seats. *Am J Prev Med*. 2001; 21(4 Suppl):31-47.
6. Zhu M, Cummings P, Chu H, Cook LJ. Association of rear seat safety belt use with death in a traffic crash: a matched cohort study. *Inj Prev*. 2007; 13(3):183-5.
7. Ortega J, Monclús J, Gutiérrez A, Murciano M, et al. Dossier Fundación MAPFRE 2016 de Seguridad Vial Infantil en el automóvil en España y Latinoamérica: Sillitas infantiles. Madrid: Fundación MAPFRE; 2016. [Accessed on: February 26th, 2019]. Available at: https://sillasdecoche.fundacionmapfre.org/infantiles/images/Dossier-fundacion-mapfre-sri-2016_tcm725-240488.pdf.
8. Gallego Galeano R, De la Peña Mendoza S, Muñoz R, Taddia A, et al. Seguridad vial infantil: uso de los sistemas de retención. Análisis de la situación en América Latina y el Caribe. Washington, DC: BID/Fundación Mapfre; 2015. [Accessed on: September 26th, 2019]. Available at: <https://publications.iadb.org/es/publicacion/15480/seguridad-vial-infantil-uso-de-los-sistemas-de-retencion-analisis-de-la-situacion>.
9. Argentina. Agencia Nacional de Seguridad Vial. Los chicos en el auto: ¿viajan seguros? [Accessed on: September 26th, 2019]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/seguridadvial/viaje-sri>.
10. Nuñez-Samudio V, Jaramillo-Morales J, Landires I. Prevalence and characteristics of child victims in motor vehicle collisions in Panama. *Traffic Inj Prev*. 2016; 17(4):391-3.
11. Organización Panamericana de la Salud. Plan Nacional Para el Decenio de Acción para la Seguridad Vial 2011-2020 de la República de Panamá. [Accessed on: February 26th, 2019]. Available at: https://www.who.int/roadsafety/decade_of_action/plan/panama.pdf.
12. Knoepfel P, Larrue C, Varone F, Hill M. Public policy analysis. Bristol: Bristol University Press; 2007.
13. Proyectos de Ley 491 y 510 fusionados. Que adopta medidas de seguridad vial para menores de edad. Panamá: Asamblea Nacional de Panamá; 20 de marzo de 2017. [Accessed on: February 26th, 2019]. Available at: https://www.asamblea.gob.pa/APPS/SEG_LEGIS/PDF_SEG/PDF_SEG_2010/PDF_SEG_2017/2017_P_491.pdf.
14. Furas A, Bidez M, Burke D, Mergl K, et al. A Demonstration Project to Protect Child Road Users in a Latin American Country: Year 1 Engineering Assessment Status Report. 6th International Conference. Protection of Children in Cars. Munich, 4-5 December 2008. [Accessed on: September 26th, 2019]. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/265268532>.
15. Ehiri J, Ejere HOD, Magnussen L, Emusu D, et al. Interventions for promoting booster seat use in four to eight year olds travelling in motor vehicles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 25(1):CD004334.
16. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible. [Accessed on: April 20th, 2019]. Available at: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>.

Síndrome de Silver-Russell. Aspectos clínicos y etiopatológicos de una entidad ejemplo de impronta genómica

Silver-Russell syndrome. Clinical and etiopathological aspects of a model genomic imprinting entity

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi^a, Dr. Michele Callea^b, Dra. Frances Stock^c, Dra. Valentina Zambito^d, Dra. Angela Sparago^e y Prof. Andrea Riccio^{e,f}

- a. Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
- b. Unidad de Odontología, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Roma, Italia.
- c. Unidad de Oncología Pediátrica, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.
- d. Odontología, Verona, Italia.
- e. Departamento de Ciencias y Tecnologías Ambientales, Biológicas y Farmacéuticas, Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Caserta, Italia.
- f. Istituto di Genetica e Biofisica Acriano Buzzati Traverso, Consiglio Nazionali delle Ricerche (CNR), Nápoles, Italia.

RESUMEN

El síndrome de Silver-Russell se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino asimétrico, con circunferencia craneal normal, barbilla pequeña y puntiaguda, que proporciona un aspecto de rostro triangular. Puede, además, presentar asimetría corporal, entre otros. Tiene una incidencia mundial estimada de 1 en 30 000-100 000 nacimientos, aunque este número es, probablemente, subestimado. En alrededor del 60 % de los casos, se puede identificar una causa molecular y la principal es la hipometilación del alelo paterno en la región de control de impresión 1 localizado en 11p15.5-p15.4. Realizar el diagnóstico de esta entidad, excluir los diagnósticos diferenciales y conocer las correlaciones (epi)genotipo-fenotipo son necesarios para realizar el adecuado seguimiento, brindar las opciones terapéuticas disponibles y el oportuno asesoramiento genético familiar. El objetivo del presente artículo es mostrar el estado actual del síndrome de Silver-Russell, un ejemplo de trastorno de impronta genómica.

Palabras clave: *impronta genómica, síndrome de Silver-Russell, enfermedad, correlación genotipo-fenotipo.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e258>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e258>

Cómo citar: Cammarata-Scalisi F, Callea M, Stock F, Zambito V, et al. Síndrome de Silver-Russell. Aspectos clínicos y etiopatológicos de una entidad ejemplo de impronta genómica. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e258-e264.

las proteínas de transcripción puedan acceder y, por ende, cumplir su función.¹ Es, por lo tanto, un proceso de modificaciones epigenéticas en el ADN adquiridas durante la gametogénesis,¹⁻³ que afectan las señales de expresión,⁴ lo que permite que un gen sea expresado en forma monoalélica, con un origen parental específico.^{3,4}

Los trastornos de impronta genómica son un grupo de entidades congénitas asociadas, en las que se describen cuatro tipos diferentes de cambios moleculares:⁴

1. Disomía uniparental (DUP) con alteración en la dosificación de la expresión de genes impresos.^{2,4}
2. Variaciones en el número de copias.⁴
3. Mutaciones epigenéticas, metilación aberrante del ADN en regiones de control de impresión (RCI) que regulan la expresión alélica específica de los genes impresos.^{2,4,5}
4. Menos frecuente, las mutaciones puntuales.⁴

Las RCI son secuencias genómicas de 2-4 kb caracterizadas por marcadores epigenéticos permisivos y represivos en el alelo parental opuesto. Un gran grupo de genes impresos localizados en 11p15.5-p15.4 presenta dos RCI independientes,³ que luego se detallarán.

Entre estos tipos de trastornos se encuentra el síndrome de Silver-Russell (SSR, OMIM 180860), los cuales se caracterizan clínicamente por presentar alteraciones en el crecimiento, asimetría corporal,

Correspondencia:
Prof. Francisco Cammarata-Scalisi:
francocammarata19@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 17-4-2019
Aceptado: 21-10-2019

INTRODUCCIÓN

La impronta genómica es un tipo de regulación en la transcripción casi exclusivo de los mamíferos placentarios.^{1,2} Esto puede ocurrir a través de la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), donde se agrega al nucleótido citosina un grupo metilo para reducir la expresión génica, ya que impide que

trastornos metabólicos, endocrinológicos y neurológicos,²⁻³ entre otros. Algunas de estas entidades se mencionan en la *Tabla 1*.^{1,2}

El objeto del presente artículo es mostrar el estado actual del SSR, poder realizar el diagnóstico a través de una aproximación clínica y descartar los diagnósticos diferenciales. Ante las variadas causas etiopatológicas, es necesario orientar los protocolos de vigilancia médica precoz con la finalidad de minimizar las posibles complicaciones, realizar el adecuado seguimiento interdisciplinario e incluir un oportuno asesoramiento genético familiar.

SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL

Es un ejemplo de trastorno de impronta congénita. Se encuentra, típicamente, asociado con retraso del crecimiento intrauterino y posnatal.^{2,4,6-9} Silver et al., en 1953, describieron por primera vez el fenotipo de dos niños con bajo peso al nacer que presentaban marcada hemihipertrofia congénita, falla en el crecimiento y elevación en los valores de gonadotropinas.^{1,2,8,10} Un año más tarde, Russell describió a cinco pacientes nacidos con retraso grave del crecimiento intrauterino,^{1,2,10} con una muy pequeña placenta infartada (4 de 5 casos) y hallazgos craneofaciales específicos, como cara triangular con una frente alta y ancha que se estrechaba hacia el mentón, con una boca ancha con labios delgados.^{1,8,10} Algunos mostraron hemihipertrofia y resistencia a la insulina.¹⁰

Estas eran, en realidad, diferentes características del mismo síndrome,¹ y fue en 1961 cuando Black et al., reunieron estos fenotipos y lo denominaron SSR.¹⁰ A nivel mundial, presenta una incidencia estimada de 1 en 30 000-100 000 nacimientos.^{1,8-10} Este número es, probablemente, subestimado debido a la falta de conocimiento sobre esta entidad, variedad de presentaciones

clínicas, gravedad del trastorno y alteraciones genéticas,^{1,8,9} por lo que su incidencia exacta sigue siendo desconocida.⁸

CLÍNICA

Su presentación abarca un amplio espectro de signos que son fáciles de reconocer en los casos típicos, pero pueden ser difíciles de diagnosticar en los individuos menos afectados.^{7,11} El retraso del crecimiento intrauterino asimétrico es una de las principales características clínicas, a pesar de que la mayoría de los embarazos llegan a término, sin antecedentes de complicaciones obstétricas. Este se prolonga en el período posnatal^{1,10-13} y no ocurre por deficiencia de la hormona de crecimiento, aunque su pulsatilidad anormal es común en esta entidad.

Además, los pacientes presentan circunferencia craneal normal para la edad, que da una apariencia grande, retraso en el cierre de la fontanela anterior, región frontal protuberante y ancha que luego se estrecha en una barbilla pequeña y puntiaguda, que da el ya comentado rostro triangular descrito por Russell (*Figura 1*).^{1,11,12} El puente nasal puede ser convexo y prominente y el *filtrum* es bien demarcado. La boca es ancha, los labios son delgados,

FIGURA 1. Región frontal ancha, que luego se estrecha en la barbilla y produce el descrito rostro triangular en un paciente con SSR portador de hipometilación del alelo paterno en la región de control de impresión 1 localizado en 11p15.5-p15.4



TABLA 1. Trastornos de impronta^{1,2}

Trastornos de impronta	OMIM
Síndrome de Silver-Russell	180860
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	130650
Síndrome de Angelman	105830
Síndrome de Prader-Willi	176270
Diabetes mellitus neonatal transitoria 1	601410
Pseudohipoparatiroidismo de tipo 1 b	603233
Síndrome de Temple	616222
Síndrome de Kagami-Ogata	608149
DUP materna del cromosoma 20	-
Síndrome de pubertad precoz	-

DUP: disomía uniparental.

especialmente el superior, con micrognatia, que puede llevar al apiñamiento dental, sobre todo, en la parte inferior y el pabellón auricular con rotación posterior.¹ Estos hallazgos faciales tienden atenuarse con la edad, lo que puede dificultar luego su diagnóstico.^{1,7}

La asimetría corporal se observa en alrededor de un tercio de los casos e igualmente en los primeros años de vida.^{1,10-13} Otros hallazgos se resumen en la *Tabla 2*.^{1,8,10,12} Las dificultades en la alimentación se consideran características importantes, con falta de interés en la lactancia desde el nacimiento, y persiste un apetito pobre, alimentación lenta y disfunción motora oral.^{1,11} Entre las complicaciones, pueden evidenciarse reflujo gastroesofágico y esofagitis.² Además, el retraso cognitivo suele ser leve e incluye dificultades en el lenguaje y el aprendizaje.¹¹

ETIOPATOLOGÍA

Aproximadamente, en el 60 % de los casos del SSR, se puede identificar una causa molecular subyacente.^{1,8} Los principales mecanismos etiopatogénicos son la hipometilación del alelo paterno en la RCI 1 en el 50 %, DUP materna del cromosoma 7 en el 10 % y alteraciones cromosómicas submicroscópicas en el 1 %. El 39 % de los casos se considera idiopático.^{1-4,6-9,12,14-17} Por esto, un porcentaje importante de pacientes con fenotipo probable permanece sin confirmación molecular, debido a la heterogeneidad genética, lo que indica que aún no se han descrito todas las causas genéticas.^{4,7-9}

Se han informado casos con hallazgos clínicos del SSR de forma familiar con microdelección en 12q14, en los que se encuentra el gen *HMG A2*, el cual puede causar deficiencia en el crecimiento.^{13,18} Por esto, la haploinsuficiencia de este gen debe ser investigada en los pacientes sin las principales causas etiopatogénicas.¹³ Además, se deben realizar estudios en 14q32 asociados con el síndrome de Temple, diagnóstico diferencial del SSR, por lo que las pruebas de citogenética molecular se han sugerido como un paso posterior.⁴

Es importante tener en cuenta que las pruebas de rutina se realizan en linfocitos y casi todos los pacientes con hipometilación de la RCI 1 presentan mosaicismo. Esto significa que un subgrupo puede no presentar diagnóstico molecular. Si hay una fuerte sospecha clínica del SSR, un segundo sistema celular, como el epitelio bucal, debe ser analizado. Sin embargo, ante la etiología heterogénea de esta entidad, la ausencia

de la prueba molecular positiva no debe anular el diagnóstico clínico. Este mosaicismo observado es clínicamente reflejado por la presencia de asimetría encontrada en estos casos,¹ así como en la presentación fenotípica variable.¹¹ Además, el origen de las epimutaciones posfertilización pueden explicar la alta tasa de discordancia entre gemelos con el SSR.¹

La mayoría de los casos ocurren esporádicamente,^{1,10,12} sin la presencia de antecedentes familiares. Sin embargo, se

TABLA 2. Características clínicas encontradas en el síndrome de Silver-Russell y su frecuencia^{1,8,10,12}

Hallazgos clínicos	Frecuencia en %
Retraso del crecimiento intrauterino asimétrico	100
Masa muscular reducida	56
Sudoración excesiva	54
Macrocefalia relativa	-
Retraso en el cierre de la fontanela anterior	43
Prominencia frontal	-
Frente ancha	-
Facies triangular	94
Puente nasal prominente	-
Puente nasal convexo	-
Filtrum bien demarcado	-
Labios delgados (superior)	-
Comisura labial hacia abajo	48
Boca ancha	-
Micrognatia	62
Apiñamiento dental	37
Pabellón auricular con baja implantación o rotación posterior	49
Asimetría corporal	-
Hoyuelo en el hombro	66
Cifosis y/o escoliosis	9-36
Útero aplásico	-
Vagina hipoplásica	-
Hipospadias	*
Criptorquidia	*
Genitales ambiguos	-
Pubertad precoz	-
Camptodactilia	-
Clinodactilia del quinto dedo	75
Artrogriposis de la articulación interfalángica distal	-
Sindactilia del segundo y tercer dedo del pie	30
Talón prominente	44
Dificultades en la alimentación (amamantamiento)	-
Reflujo gastroesofágico	55
Leve retraso cognitivo	-
Retraso motor	37
Dificultad en el lenguaje	40
Voz aguda	45
Dificultad en el aprendizaje	-
Alteraciones metabólicas (hipoglucemia)	22-27

* Alteraciones genitales masculinas en el 40 %.

- La frecuencia no está en la literatura descripta.

han reportado casos con patrón de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X y vinculados con técnicas de reproducción asistida,^{1,12} como se discutirá posteriormente.

Por esto, investigaciones futuras en pacientes con anomalías genéticas no confirmadas actualmente pueden permitir una mayor estratificación del SSR y adelantar los esfuerzos actuales en asociación con pruebas prenatales.⁹ Además, en la identificación de la causa molecular, se han planteado preguntas sobre el manejo de los pacientes según los subtipos moleculares.⁸

CONSENSOS DIAGNÓSTICOS

Debido a su heterogeneidad clínica,^{1,6} los sistemas de puntuación clínica para el SSR son un requisito previo para el protocolo diagnóstico, el cual es relativamente complejo.^{1,2,6} A pesar de la existencia de numerosos ensayos clínicos, la identificación de los pacientes apropiados para realizar las pruebas moleculares sigue siendo un reto, debido a que muchas de las características clínicas son inespecíficas o leves.⁷

El método más reciente, sencillo y ampliamente aceptado ante la sospecha para el diagnóstico es el sistema de puntuación clínica de Netchine-Harbison, sobre la base de un estudio prospectivo. Se considera el diagnóstico clínico probable si un paciente presenta, al menos, cuatro de los seis criterios descritos (Tabla 3).^{1,2,8-10} Este ha demostrado ser altamente sensible para la identificación de individuos con

probabilidades de dar positivo para una de las causas moleculares conocidas.⁷

Un cribado de 69 pacientes con el sistema de Netchine-Harbison identificó el 98 % de los casos de SSR. En los casos probables de SSR que no presentaron hipometilación de la RCI 1 o DUP materna del cromosoma 7, se encontró DUP materna del cromosoma 20 en un paciente, que se caracterizó por presentar restricción del crecimiento pre- y posnatal, además de dificultades en la alimentación. Otro paciente tuvo hipometilación intergénica en *DLK1/MEG3 DMR (IG-DMR)*, que era una característica del síndrome de Temple.^{2,7}

Por lo tanto, el diagnóstico clínico no es del todo exacto. Depende de la experiencia del clínico y del reconocimiento del amplio espectro de características que puede presentar el SSR.¹ Una revisión realizada por Fokstuen y Kotzot señaló que ninguno de los sistemas incluían el retraso en la edad ósea, aunque se observó en la mayoría de los pacientes con DUP materna del cromosoma 7.^{2,19}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los niños con déficit pondoestatural de aparición prenatal, deben diferenciarse diversos reordenamientos cromosómicos y diagnósticos sindrómicos (Tabla 4).^{4,8} Algunas de las características típicas más comunes del SSR se superponen con otras entidades con retraso del crecimiento intrauterino, como en el síndrome 3M (OMIM 273750, 612921, 614205).⁷ La talla baja desproporcionada sugiere

TABLA 3. Sistema de puntuación clínica de Netchine-Harbison^{1,2,8-10}

Criterio clínico	Definición
Pequeño para la edad gestacional según peso y talla al nacer	≤ -2 puntaje z para la edad gestacional
Falla en el crecimiento posnatal	Talla a los 24 ± 1 mes ≤ -2 puntaje z o talla ≤ -2 puntaje z por debajo de la media de la talla promedio de los padres.
Macrocefalia relativa al nacer	Perímetro cefálico al nacer $\geq 1,5$ puntaje z por encima del peso y talla al nacer.
Prominencia frontal	La región frontal se proyecta más allá del plano facial en una vista lateral en un niño pequeño (1-3 años).
Asimetría corporal	DLP de $\geq 0,5$ cm o asimetría del brazo o DLP $< 0,5$ cm con, al menos, otras dos partes del cuerpo asimétricas (una no cara).
Dificultad en la alimentación y/o IMC bajo	IMC ≤ -2 puntaje z a los 24 meses o uso actual de una sonda de alimentación o ciproheptadina para la estimulación del apetito.

DLP: discrepancia en la longitud de la pierna; IMC: índice de masa corporal.

Se considera el diagnóstico clínico probable si un paciente presenta, al menos, cuatro de seis criterios. Se ha recomendado que la presencia de la región frontal prominente y la macrocefalia relativa deben estar incluidos en el diagnóstico si las pruebas moleculares son normales y se han descartado diagnósticos diferenciales.

la presencia de displasias esqueléticas. La erupción cutánea fotosensible o recurrente, las infecciones broncopulmonares deben impulsar la investigación de trastornos de ruptura de cromosomas. Como el SSR es, generalmente, esporádico, un historial familiar de falla de crecimiento y/o consanguinidad podría indicar una alternativa subyacente de diagnóstico,⁸ lo que sugeriría, sobre todo, un patrón de herencia autosómico recesivo.

Un diagnóstico correcto puede ser extremadamente importante en las implicaciones referentes al tratamiento con hormona de crecimiento, que varía según el diagnóstico. Por ejemplo, este es contraindicado en los pacientes con trastornos de rotura cromosómica, como el síndrome de Bloom (OMIM 210900), debido al riesgo asociado de malignidad. Por su parte, en el síndrome de talla baja, hiperextensibilidad, hernia, depresión ocular, anomalía de Rieger y retraso de la erupción dentaria (*short stature, hyperextensibility of joints, ocular depression, Reiger ocular and dental-anomaly and teething delay*; *SHORT*, por sus siglas en inglés; OMIM 269880), precipita la resistencia a la insulina y, posteriormente, la diabetes *mellitus* de tipo 2.⁸

TRATAMIENTO

Es sintomático y los principales objetivos terapéuticos en los primeros dos años son el apoyo nutricional, la prevención de la hipoglucemia y la recuperación del déficit de talla con el inicio de la terapia con hormona de crecimiento recombinante sugerido a los 2-4 años de edad.⁸ El manejo inicial de la hipoglucemia es la alimentación y el

monitoreo.^{1,9} La administración intravenosa de glucosa o dextrosa al 40 % puede emplearse con el objeto de evitar lesiones cerebrales y trastornos del desarrollo neurológico.¹ La hipoglucemia recurrente se puede determinar a través de un control estricto en orina de los niveles de cetonas. Esta se puede prevenir por las noches en los niños menores de 10 meses usando polímeros de glucosa de alto peso molecular^{1,8,9} o almidón de maíz sin cocer (para los niños mayores) en la última comida de la noche. La higiene dental es importante, ya que los carbohidratos complejos pueden promover las caries.⁸

Tiene un pronóstico favorable. La estatura media alcanzada es de 153,5 cm en el sexo masculino y de 147 cm en el sexo femenino. Sin embargo, esto puede ser mejorado con terapia de hormona de crecimiento recombinante durante un largo período.^{1,9} Se apoya en la teoría de que el apetito y la ingesta de alimentos podrían estar relacionados con el crecimiento.^{1,8} Se observó mayor ganancia en estatura en los pacientes que presentaron talla más corta al inicio del tratamiento.¹ El método de administración es subcutáneo y la dosis ha sido aumentada de dos a tres veces por semana a una dosis diaria, ya que ha demostrado que produce mejor respuesta en la talla final,^{1,9} independientemente de la etiología e incluso en los casos en que no hubo deficiencia de la hormona.

Puede haber retraso motor, principalmente, causado por la macrocefalia relativa y la disminución en la masa muscular. La edad promedio para caminar es de 20 meses en alrededor del 50 % de los casos. Puede estar

TABLA 4. Diagnósticos diferenciales en el síndrome de Silver-Russell^{4,8}

Normocefalia relativa o macrocefalia	Microcefalia relativa
Síndrome 3M	Síndrome de Bloom
Síndrome de Mulibrey	Síndrome de <i>Nijmegen breakage</i>
Síndrome <i>SHORT</i>	<i>MOPD II</i>
Síndrome de Floating-Harbour	Síndrome Meier-Gorlin
Síndrome <i>IMAGE</i>	Mutación o delección <i>IGF1R</i>
Osteogénesis imperfecta	Mutación <i>IGF1</i>
Neurofibromatosis de tipo 1	Síndrome de KBG
Síndrome de Temple	-

3M: Debe su nombre a las iniciales de los tres investigadores que lo identificaron por primera vez (Miller, McKusick y Malvaux). *SHORT*: Acrónimo de talla baja, hiperextensibilidad, hernia, depresión ocular, anomalía de Rieger y retraso de la erupción dentaria. *IMAGE*: Acrónimo de retraso del crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, hipoplasia adrenal congénita y anomalías genitourinarias en el sexo masculino.

MOPD II: Por sus siglas en inglés, enanismo primordial osteodisplásico microcefálico de tipo 2.

IGF1R: Por sus siglas en inglés, receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1.

IGF1: Por sus siglas en inglés, gen que codifica el factor de crecimiento similar a la insulina 1.

KBG: Debe su nombre a los primeros tres pacientes descritos con esta enfermedad.

asociado a retraso cognitivo y alteración en el aprendizaje, por lo que algunos niños necesitan de terapia del lenguaje. Además, se han documentado infecciones óticas recurrentes, por lo que la realización de pruebas de audición debe ser considerada para identificar un potencial compromiso auditivo.¹

Ante esto y el resto de las alteraciones que pueden presentarse, debe operar un equipo interdisciplinario que oriente, pueda educar y apoyar a los padres y a otros integrantes de la familia.¹ El seguimiento debe ser temprano y específico, y las intervenciones son necesarias para el manejo óptimo. Este equipo debe estar compuesto por subespecialidades pediátricas, como neuropediatría, psicología, terapeutas de lenguaje, logopedas, odontología, otorrinolaringología, endocrinología, gastroenterología, cirugía pediátrica, nutrición, ortopedia y genética médica.^{2,8}

CORRELACIÓN (EPID)GENOTIPO-FENOTIPO

Se han realizado consensos a través de la colaboración de expertos con respecto a las implicaciones clínicas, que pueden servir como un marco para establecer futuras pautas diagnósticas. Las recomendaciones están dirigidas a permitir que los clínicos puedan proporcionar una atención óptima basada en la etiología del SSR.⁹

La pérdida de metilación en 11p15.5 se ha asociado con peso y talla más bajos al nacer,⁸ con recuperación del crecimiento posnatal,¹ asimetría corporal,^{1,8} macrocefalia relativa, alteraciones dentales, paladar ojival, comisuras labiales hacia abajo, braquidactilia, clinodactilia del quinto dedo, sindactilia,¹ además del inicio temprano de la pubertad y la fusión de la placa epifisaria.⁹ También se ha demostrado la presencia más frecuente de malformaciones congénitas, que incluyen cardiopatías, alteraciones renales¹⁰ y genitales, como criptorquidia,^{1,10} hipospadias y síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser.¹⁰

Además, los pacientes con DUP materna del cromosoma 7 presentan trastorno generalizado del desarrollo,¹⁰ trastornos neurocognitivos,⁸ retraso en el lenguaje, voz aguda, dificultades en la alimentación, sudoración excesiva, pabellones auriculares de implantación baja y deficiencia en el crecimiento posnatal.¹

ASESORAMIENTO GENÉTICO

Depende de la causa molecular subyacente. La pérdida de metilación en 11p15 no presenta, por lo general, riesgo de recurrencia, así como

en la descendencia de individuos con SSR. En la literatura, se documentan solo tres hermandades con esta causa etiológica, cuyo mecanismo subyacente es desconocido. Igualmente, no suele ocurrir la recurrencia en la DUP materna del cromosoma 7. Se han notificado casos familiares infrecuentes del SSR con mecanismos subyacentes, que incluyen duplicación de 11p15 heredada por la madre, mutaciones de ganancia de función en el gen *CDKN1C* heredadas por la madre y mutaciones de pérdida de función del gen *IGF2* heredadas por el padre, y, en estos casos, el riesgo de recurrencia podría ser del 50 %.⁸⁻¹⁰

RELACIÓN CON TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

El empleo de este tipo de tecnología puede tener un impacto en el aumento observado del SSR.¹ La mayoría de los estudios publicados han sugerido que los productos concebidos por estas técnicas presentan mayor riesgo en los trastornos de impronta.^{1,5} No obstante, otros informes no encontraron tal relación, por lo que aún no está claro.⁵

Muchos estudios han sugerido que los procedimientos como la estimulación ovárica, los medios de cultivo utilizados en gametos y embriones, manipulaciones en la fertilización *in vitro*, inyección intracitoplásmica de espermatozoides,^{1,5} congelación y descongelación de embriones pueden impedir el establecimiento adecuado y el mantenimiento de la impronta genómica.⁵ Por ejemplo, el empleo de una mezcla de factores de crecimiento usados en medios de cultivo, posiblemente, podría tener un efecto en la metilación no solo en los dominios responsables de los trastornos de impresión, sino también en múltiples *loci* impresos adicionales, en un período crítico cuando las huellas genómicas son vulnerables. Sin embargo, estos procedimientos no son los únicos que causan este tipo de defecto.¹

En 2005, los primeros dos casos del SSR fueron documentados después de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides. En 2006, se reportó otro caso asociado con hipometilación del promotor *H19* y, un año después, un cuarto caso fue descrito en una niña gemela concebida por fertilización *in vitro*. No obstante, la asociación entre una inyección intracitoplásmica de espermatozoides y una mayor incidencia del SSR es poco concluyente.¹

Ante todos estos datos, el pediatra debe tener en cuenta las diferentes características clínicas que

puede exhibir el SSR, considerando el sistema de puntuación clínica de Netchine-Harbison, además de indagar los antecedentes, si se presentan casos similares en la familia, información prenatal, como la presencia de retardo de crecimiento intrauterino hasta si se empleó un método de reproducción asistida. Realizada la impresión diagnóstica, se debe establecer la causa etiológica que confirme el diagnóstico y, con ello, brindar las opciones terapéuticas disponibles y el asesoramiento genético familiar. ■

REFERENCIAS

- Spiteri BS, Stafrace Y, Calleja-Agius J. Silver-Russell Syndrome: A Review. *Neonatal Netw*. 2017; 36(4):206-12.
- Ishida M. New developments in Silver-Russell syndrome and implications for clinical practice. *Epigenomics*. 2016; 8(4):563-80.
- Boonen SE, Freschi A, Christensen R, Valente FM, et al. Two maternal duplications involving the *CDKN1C* gene are associated with contrasting growth phenotypes. *Clin Epigenetics*. 2016; 8:69.
- Neuheuser L, Meyer R, Begemann M, Elbracht M, et al. Next generation sequencing and imprinting disorders: Current applications and future perspectives: Lessons from Silver-Russell syndrome. *Mol Cell Probes*. 2019; 44:1-7.
- Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, et al. Association of four imprinting disorders and ART. *Clin Epigenetics*. 2019; 11(1):21.
- Azzi S, Salem J, Thibaud N, Chantot-Bastaraud S, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet*. 2015; 52(7):446-53.
- Mackay DJG, Blied J, Lombardi MP, Russo S, et al. Discrepant molecular and clinical diagnoses in Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes. *Genet Res (Camb)*. 2019; 101:e3.
- Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(2):105-24.
- Pianka MA, McIntosh AT, Patel SD, Bakhshi PR, et al. Close yet so far away: a look into the management strategies of genetic imprinting disorders. *Am J Stem Cells*. 2018; 7(4):72-81.
- Giabicani E, Netchine I, Brioude F. New clinical and molecular insights into Silver-Russell syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(4):529-35.
- Eggermann K, Blied J, Brioude F, Algar E, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of chromosome 11p15 imprinting disorders: Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(10):1377-87.
- Cocchi G, Marsico C, Cosentino A, Spadoni C, et al. Silver-Russell syndrome due to paternal *H19/IGF2* hypomethylation in a twin girl born after in vitro fertilization. *Am J Med Genet A*. 2013; 161A(10):2652-5.
- De Crescenzo A, Citro V, Freschi A, Sparago A, et al. A splicing mutation of the *HMGA2* gene is associated with Silver-Russell syndrome phenotype. *J Hum Genet*. 2015; 60(6):287-93.
- Sparago A, Cerrato F, Riccio A. Is ZFP57 binding to *H19/IGF2:IG-DMR* affected in Silver-Russell syndrome? *Clin Epigenetics*. 2018; 10:23.
- Cardarelli L, Sparago A, De Crescenzo A, Nalesso E, et al. Silver-Russell syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome phenotypes associated with 11p duplication in a single family. *Pediatr Dev Pathol*. 2010; 13(4):326-30.
- Abi Habib W, Brioude F, Azzi S, Salem J, et al. 11p15 ICR1 partial deletions associated with *IGF2/H19* DMR hypomethylation and Silver-Russell syndrome. *Hum Mutat*. 2017; 38(1):105-11.
- De Crescenzo A, Sparago A, Cerrato F, Palumbo O, et al. Paternal deletion of the 11p15.5 centromeric-imprinting control region is associated with alteration of imprinted gene expression and recurrent severe intrauterine growth restriction. *J Med Genet*. 2013; 50(2):99-103.
- Leszinski GS, Warncke K, Hoefele J, Wagner M. A case report and review of the literature indicate that *HMGA2* should be added as a disease gene for Silver-Russell syndrome. *Gene*. 2018; 663:110-4.
- Fokstuen S, Kotzot D. Chromosomal rearrangements in patients with clinical features of Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(6):1595-605.

Silver-Russell syndrome. Clinical and etiopathological aspects of a model genomic imprinting entity

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi^a, Michele Callea, M.D.^b, Frances Stock, M.D.^c,
Valentina Zambito, M.D.^d, Angela Sparago, M.D.^e and Prof. Andrea Riccio^e

ABSTRACT

Silver-Russell syndrome is characterized by asymmetrical intrauterine growth retardation, with normal head circumference and small, pointed chin, which results in a triangular face. It can also include body asymmetry, among other characteristics. Its global incidence is estimated at 1 in 30 000-100 000 births, even though this figure may be underestimated. In approximately 60 % of cases, a molecular cause can be identified, and the main one is hypomethylation of the paternal allele at the imprinting control region 1 located at 11p15.5-p15.4. It is necessary to make the diagnosis of this entity, exclude differential diagnoses, and know (epi)genotype-phenotype correlations in order to ensure an adequate follow-up, provide available therapeutic options, and offer a timely family genetic counseling. The objective of this article is to describe the current status of the Silver-Russell syndrome, a model of genomic imprinting disorder.

Key words: genomic imprinting, Silver-Russell syndrome, disease, genotype-phenotype correlation.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e258>

To cite: Cammarata-Scalisi F, Callea M, Stock F, Zambito V, et al. Silver-Russell syndrome. Clinical and etiopathological aspects of a model genomic imprinting entity. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e258-e264.

INTRODUCTION

Genomic imprinting is a type of transcription regulation which is almost exclusive to placental mammals.^{1,2} This may occur due to deoxyribonucleic acid (DNA) methylation, when a methyl group is added to the cytosine nucleotide to reduce gene expression, impeding the binding of transcriptional proteins, which as a result are not able to play their role.¹ It is therefore a process of DNA epigenetic modifications that are acquired during gametogenesis,¹⁻³ affecting expression signals,⁴ which allows a gene to be expressed in a monoallelic, parent-of-origin specific manner.^{3,4}

Genomic imprinting disorders are a group of associated congenital entities, where four different types of molecular changes are described:⁴

1. Uniparental disomy (UPD) with a disturbance in the expression dosage of imprinted genes.^{2,4}
2. Copy number variations.⁴
3. Epigenetic mutations, aberrant DNA methylation in imprinting control regions (ICRs) that regulate the specific allelic expression of imprinted genes.^{2,4,5}
4. Less frequently, point mutations.⁴

ICRs are 2-4-kb long genomic sequences characterized by repressive and permissive epigenetic marks on the opposite parental allele. A large cluster of imprinted genes located on chromosome 11p15.5-p15.4 harbors two independent ICRs,³ which will be then specified.

Silver-Russell syndrome (SRS, OMIM 180860) is part of these types of disorders, which are clinically characterized by growth alterations, body asymmetry, and metabolic, endocrinological, and neurological disorders,²⁻³ among others. *Table 1* shows some of these entities.^{1,2}

The objective of this article is to describe the current status of SRS, learn how to make a diagnosis based on clinical features, and rule out differential diagnoses. Given the various etiopathological causes, it is necessary to guide early medical surveillance protocols in order to minimize potential complications, ensure an adequate interdisciplinary follow-up, and include a timely family genetic counseling.

- a. Unit of Medical Genetics, Department of Newborn Infant Care and Pediatrics, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
- b. Unit of Dentistry, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy.
- c. Unit of Pediatric Oncology, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.
- d. Dentistry, Verona, Italy.
- e. Department of Environmental, Biological and Pharmaceutical Sciences and Technologies, Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Caserta, Italy.
- f. Istituto di Genetica e Biofisica Adriano Buzzati Traverso, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Naples, Italy.

E-mail address:
Prof. Francisco
Cammarata-Scalisi:
francocammarata19@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 4-17-2019
Accepted: 10-21-2019

SILVER-RUSSELL SYNDROME

SRS is an example of congenital imprinting disorder. It is typically associated with intrauterine and postnatal growth retardation.^{2,4,6-9} In 1953, Silver et al., first described the phenotype of two low birth weight children with marked congenital hemihypertrophy, growth failure, and elevated gonadotropin levels.^{1,2,8,10} One year later, Russell described the cases of five patients born with severe intrauterine growth retardation,^{1,2,10} with a very small infarcted placenta (4 cases out of 5), and specific craniofacial findings, such as a triangular face with a high, broad forehead, a pointed chin, and a wide mouth with thin lips.^{1,8,10} Some of the cases had hemihypertrophy and insulin resistance.¹⁰

These were actually different characteristics of the same syndrome;¹ in 1961, Black et al., grouped these phenotypes and named it SRS.¹⁰ Its global incidence is estimated to be 1 in 30 000-100 000 births.^{1,8-10} This figure may be underestimated due to the lack of knowledge about the entity, the variety of clinical presentations, the severity of the disorder, and genetic alterations;^{1,8,9} therefore, its exact incidence is still unknown.⁸

CLINICAL SIGNS AND SYMPTOMS

Its presentation encompasses a wide variety of signs that are easily recognizable in typical cases, but may be difficult to diagnose in less affected patients.^{7,11} Asymmetrical intrauterine growth retardation is one of the main clinical characteristics, despite most pregnancies reaching term, with no history of obstetric complications. Such delay continues during the postnatal period^{1,10-13} and is not due to growth hormone deficiency, even though its abnormal pulsatility is common in this entity.

Moreover, patients have a normal head circumference for age, which appears to be big, late closure of the anterior fontanelle, a prominent and wide forehead with a small, pointed chin, which results in the triangular face described by Russell (*Figure 1*).^{1,11,12} These patients may have a convex and prominent nasal bridge, and a well-demarcated philtrum. Their mouth is wide, with thin lips, particularly the upper lip, with micrognathia, which may lead to dental crowding, especially in the lower dental arch, and posteriorly rotated ears.¹ These facial features tend to become less obvious with age, which may later on hinder diagnosis.^{1,7}

Body asymmetry is observed in almost a third of cases, as well as in the first years of life.^{1,10-13} *Table 2* summarizes other findings.^{1,8,10,12} Feeding difficulties are considered to be important characteristics, with a lack of interest in breastfeeding since birth, poor appetite, slow feeding, and oral-motor dysfunction.^{1,11} Complications include gastroesophageal reflux and esophagitis.² In addition, cognitive delay is usually mild and entails language and learning difficulties.¹¹

FIGURE 1. Wide forehead and pointed chin, resulting in a triangular face in a SRS patient with hypomethylation of the paternal allele at the imprinting control region 1 located at 11p15.5-p15.4



TABLE 1. Imprinting disorders^{1,2}

Imprinting disorders	OMIM
Silver-Russell syndrome	180860
Beckwith-Wiedemann syndrome	130650
Angelman syndrome	105830
Prader-Willi syndrome	176270
Transient neonatal diabetes mellitus 1	601410
Pseudohypoparathyroidism type 1b	603233
Temple syndrome	616222
Kagami-Ogata syndrome	608149
Maternal UPD of chromosome 20	-
Precocious puberty syndrome	-

UPD: uniparental disomy.

ETIOPATHOLOGY

In almost 60 % of SRS cases an underlying molecular cause can be identified.^{1,8} The main etiopathogenic mechanisms include the hypomethylation of the paternal allele at the ICR 1 in 50 % of cases, maternal UPD of chromosome 7 in 10 %, and submicroscopic chromosomal aberrations in 1 %. Thirty-nine percent of cases are considered to be idiopathic.^{1-4,6-9,12,14-17} Therefore, a significant percentage of patients with potential phenotypes lack molecular confirmation, due to the genetic heterogeneity, which indicates that not all genetic causes have been identified.^{4,7-9}

Familial cases with SRS clinical features and 12q14 microdeletion, including the *HMG A2* gene, which may cause growth retardation, have been reported.^{13,18} Therefore, the haploinsufficiency of this gene should be investigated in patients without the main etiopathogenic causes.¹³ Moreover, studies on 14q32 should be carried out in relation to Temple syndrome, SRS differential diagnosis; therefore, the use of molecular cytogenetic tests has been suggested as a subsequent step.⁴

It is important to consider that routine tests are done in lymphocytes, and almost all patients with ICR 1 hypomethylation have mosaicism. This means that a subgroup may not have a molecular diagnosis. If there is a solid SRS clinical suspicion, a second cellular system, such as oral epithelium, should be analyzed. However, given the heterogeneous etiology of the entity, the absence of a positive molecular test should not rule out the clinical diagnosis. This observed mosaicism is clinically reflected by the asymmetry present in these cases,¹ as well as in the variable phenotypic presentation.¹¹ Besides, the post-fertilization origin of epimutations may explain the high discrepancy rate between twins with SRS.¹

Most cases are sporadic,^{1,10,12} with no family history. However, cases with autosomal dominant, autosomal recessive or X-linked inheritance patterns linked to assisted reproductive techniques have been reported,^{1,12} which will be analyzed later on.

For this reason, future research in patients with presently-unconfirmed genetic abnormalities may enable further SRS stratification and advance current efforts in association with prenatal testing.⁹ Moreover, the identification of the molecular cause has raised questions regarding the management of patients according to molecular subtypes.⁸

DIAGNOSTIC CONSENSUS

Due to their clinical heterogeneity,^{1,6} SRS clinical scoring systems are a precondition for the diagnostic protocol, which is relatively complex.^{1,2,6} Even though many clinical trials have been conducted, identifying adequate patients for molecular testing still poses a challenge, given that many clinical features are mild or non-specific.⁷

TABLE 2. Clinical characteristics observed in the Silver-Russell syndrome and their frequency^{1,8,10,12}

Clinical findings	Frequency (%)
Asymmetrical intrauterine growth retardation	100
Decreased muscle mass	56
Excessive sweating	54
Relative macrocephaly	-
Late closure of the anterior fontanelle	43
Protruding forehead	-
Broad forehead	-
Triangular face	94
Prominent nasal bridge	-
Convex nasal bridge	-
Well-demarcated philtrum	-
Thin (upper) lip	-
Downturned corners of the mouth	48
Wide mouth	-
Micrognathia	62
Dental crowding	37
Low-set/posteriorly rotated ears	49
Body asymmetry	-
Shoulder dimples	66
Kyphosis and/or scoliosis	9-36
Aplasia of the uterus	-
Hypoplastic vagina	-
Hypospadias	*
Cryptorchidism	*
Ambiguous genitalia	-
Precocious puberty	-
Camptodactyly	-
Clinodactyly of the fifth finger	75
Arthrogryposis of the distal interphalangeal joint	-
Syndactyly of second and third toes	30
Prominent heel	44
Feeding difficulties (breastfeeding)	-
Gastroesophageal reflux	55
Mild cognitive delay	-
Motor delay	37
Language difficulties	40
Squeaky voice	45
Learning difficulties	-
Metabolic disorders (hypoglycemia)	22-27

* Male genital anomalies in 40 %.

- Frequency is not available in the described bibliography.

The most recent, simple, and widely-accepted method for diagnosis suspicion is the Netchine-Harbison clinical scoring system, based on a prospective study. Probable clinical diagnosis is considered if a patient scores at least four of six from the described criteria (Table 3).^{1,2,8-10} It has shown to be highly sensitive for identification of individuals most likely to test positive for one of the known molecular causes.⁷

A screening of 69 patients with the Netchine-Harbison system identified 98 % of SRS cases. In probable SRS cases with no ICR 1 hypomethylation or maternal UPD of chromosome 7, maternal UPD of chromosome 20 was observed in one patient, characterized by pre- and postnatal growth restriction, as well as feeding difficulties. Another patient had hypomethylation at *DLK1*/*MEG3* intergenic DMR (*IG-DMR*), which was a characteristic of Temple syndrome.^{2,7}

Therefore, the clinical diagnosis is not completely accurate. It depends on the clinician's experience and the recognition of the wide spectrum of features that SRS may have.¹ A review conducted by Fokstuen and Kotzot pointed out that none of the systems included bone-age retardation, even though this feature was observed in most patients with maternal UPD of chromosome 7.^{2,19}

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

In children with short stature of prenatal onset, the differential diagnosis should include chromosomal rearrangements and syndromic

diagnosis (Table 4).^{4,8} Some of the most common typical SRS characteristics overlap with other entities with intrauterine growth retardation, such as 3-M syndrome (OMIM 273750, 612921, 614205).⁷ Disproportionate short stature is suggestive of skeletal dysplasias. Photosensitive or recurrent skin rash and bronchopulmonary infections should prompt the investigation for chromosome breakage disorders. As SRS tends to be sporadic, a family history of growth failure and/or consanguinity might indicate an alternative underlying diagnosis,⁸ which would mainly suggest an autosomal recessive inheritance pattern.

A correct diagnosis can have extremely important implications for management with growth hormone treatment, which varies depending on the diagnosis. For instance, this is contraindicated in patients with chromosome breakage disorders, such as Bloom syndrome (OMIM 210900), due to the associated risk of malignancy. Also, in patients with SHORT syndrome (short stature, hyperextensibility, hernia, ocular depression, Rieger anomaly, and teething delay) (OMIM 269880), it may precipitate insulin resistance and, subsequently, type 2 diabetes mellitus.⁸

TREATMENT

Treatment is symptomatic, and the main therapeutic goals for the first 2 years of life are nutritional support, prevention of hypoglycemia, and recovery of length/height deficit with the initiation of recombinant

TABLE 3. Netchine-Harbison clinical scoring system^{1,2,8-10}

Clinical criteria	Definition
Small for gestational age based on birth weight and length	≤ -2 Z-score for gestational age.
Postnatal growth failure	Height at 24 ± 1 months ≤ -2 Z-score or height ≤ -2 Z-score below mean mid-parental height.
Relative macrocephaly at birth	Head circumference at birth ≥ 1.5 Z-score above birth weight and length.
Protruding forehead	Forehead projecting beyond the facial plane on a side view as a toddler (1-3 years).
Body asymmetry	LLD of ≥ 0.5 cm or arm asymmetry or LLD < 0.5 cm with at least two other asymmetrical body parts (one non-face).
Feeding difficulties and/or low BMI	BMI ≤ -2 Z-score at 24 months or current use of a feeding tube or cyproheptadine for appetite stimulation.

LLD: leg length discrepancy; BMI: body mass index.

Probable clinical diagnosis is considered if a patient scores at least four of six from these criteria. If all molecular tests are normal and differential diagnoses have been ruled out, prominent forehead and relative macrocephaly should be included in the diagnosis.

growth hormone therapy suggested at 2-4 years of age.⁸ Hypoglycemia is initially managed through feeding and monitoring.^{1,9} Intravenous administration of 40 % glucose or dextrose may be used to avoid brain injury and neurodevelopmental disorders.¹ Recurrent hypoglycemia can be determined through strict monitoring of urine ketone levels. Night-time hypoglycemia can be prevented by adding high molecular weight glucose polymers (for infants younger than 10 months)^{1,8,9} or uncooked corn starch (for older children) to the last evening feed. Dental hygiene is important since complex carbohydrates can promote cavities.⁸

Its prognosis is favorable. The mean height reached is 153.5 cm among males and 147 cm among females. However, these figures may be improved with the use of recombinant growth hormone therapy during an extended period.^{1,9} This is supported by the theory that appetite and food intake may be related to growth.^{1,8} A greater increase in height was observed among patients with a shorter stature at treatment initiation.¹ Subcutaneous administration was used, and the dose has been increased from twice or thrice a week to a daily dose, since it has been shown that it results in a better final height,^{1,9} regardless of the etiology, even in cases with no hormone deficiency.

Motor delay may be present, mainly due to relative macrocephaly and muscle mass decrease. The average age for walking is 20 months in almost 50 % of cases. There might be an association with cognitive delay and learning difficulties, which is why some children require

language therapy. Moreover, recurrent ear infections have been documented; it is therefore important to consider performing hearing tests to identify a potential hearing involvement.¹

Considering the aforementioned characteristics and other disorders which may occur, an interdisciplinary team should guide, educate, and support parents and other family members.¹ Follow-up should be early and specific, and interventions are required for optimal management. This team should be made up of different pediatric subspecialties, such as neuropsychiatry, psychology, language therapy, speech therapy, dentistry, otolaryngology, endocrinology, gastroenterology, pediatric surgery, nutrition, orthopedics, and medical genetics.^{2,8}

(EPI) GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATION

Consensuses have been reached through expert collaboration regarding clinical implications, which may serve as a framework for future diagnostic guidelines. Recommendations are aimed at allowing physicians to provide optimal care based on SRS etiology.⁹

Loss of methylation at 11p15.5 has been associated with lower birth weight and length,⁸ with postnatal catch-up growth,¹ body asymmetry,^{1,8} relative macrocephaly, dental alterations, gothic palate, downturned corners of the mouth, brachydactyly, clinodactyly of the fifth finger, syndactyly,¹ as well as early puberty onset and growth plate fusion.⁹ Congenital malformations have also been frequently

TABLE 4. Differential diagnosis of Silver-Russell syndrome^{4,8}

Relative normocephaly or macrocephaly	Relative microcephaly
3-M syndrome	Bloom syndrome
Mulibrey nanism	Nijmegen breakage syndrome
SHORT syndrome	MOPD II
Floating-Harbour syndrome	Meier-Gorlin syndrome
IMAGe syndrome	IGF1R mutation or deletion
Osteogenesis imperfecta	IGF1 mutation
Neurofibromatosis type 1	KBG syndrome
Temple syndrome	-

3-M: Its name is derived from the initials of the three researchers who first identified it (Miller, McKusick, and Malvaux).

SHORT: Short stature, hyperextensibility, hernia, ocular depression, Rieger anomaly, and teething delay.

IMAGe: Intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, and male genitourinary anomalies.

MOPD II: Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism, type II.

IGF1R: Insulin-like growth factor 1 receptor.

IGF1: Gene that codes the insulin-like growth factor 1.

KBG: Its name derives from the first three patients described with this condition.

observed, including heart disease, kidney¹⁰ and genital disorders, such as cryptorchidism,^{1,10} hypospadias, and Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome.¹⁰

Moreover, patients with maternal UPD of chromosome 7 have a generalized developmental disorder,¹⁰ neurocognitive disorders,⁸ language delay, squeaky voice, feeding difficulties, excessive sweating, low-set ears, and postnatal growth deficiency.¹

GENETIC COUNSELING

Genetic counseling depends on the underlying molecular cause. Loss of methylation at 11p15 generally does not entail a recurrence risk, and the offspring risk among individuals with SRS is also low. In the bibliography, only three sibships are reported with this etiology, with an unknown underlying mechanism. Likewise, recurrence in maternal UPD of chromosome 7 is not common. Rare familial cases of SRS have been reported with underlying mechanisms, including maternally inherited 11p15 duplication, maternally inherited *CDKN1C* gain-of-function mutations, and paternally inherited *IGF2* loss-of-function mutations; and in these cases, the risk of recurrence might be as high as 50 %.⁸⁻¹⁰

RELATION WITH ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUES

The use of this type of technology may have resulted in the observed SRS increase.¹ Most published studies have suggested that products derived from these techniques show a higher risk for imprinting disorders.^{1,5} Nevertheless, our reports did not find such relation, which is therefore still unclear.⁵

Many studies have suggested that procedures such as ovarian stimulation, culture media used for gametes and embryos, *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection manipulations,^{1,5} the freezing and thawing of embryos, may prevent the proper establishment and maintenance of genomic imprinting.⁵ For instance, the use of a mixture of growth factors in culture media may have an impact on methylation not only on domains responsible for imprinting disorders, but also on additional multiple imprinted loci, at a time when genomic footprints are most vulnerable. Nevertheless, these are not the only procedures that cause this type of defect.¹

In 2005, the first two SRS cases were reported after an intracytoplasmic sperm injection. In 2006, another case was reported associated with

hypomethylation of the *H19* promoter; and one year later, a fourth case was described in a twin girl conceived via *in vitro* fertilization. Nevertheless, the association between an intracytoplasmic sperm injection and a higher incidence of SRS is inconclusive.¹

Based on these data, pediatricians should consider the different clinical features SRS may have, taking into account the Netchine-Harblison clinical scoring system, as well as inquiring about family history, if there are similar cases within the family, prenatal information, such as intrauterine growth retardation, and even if assisted reproductive technologies were used. Once the diagnostic impression is done, the etiological cause confirming diagnosis should be established, and available therapeutic options and family genetic counseling should be provided. ■

REFERENCES

- Spiteri BS, Stafrace Y, Calleja-Agius J. Silver-Russell Syndrome: A Review. *Neonatal Netw.* 2017; 36(4):206-12.
- Ishida M. New developments in Silver-Russell syndrome and implications for clinical practice. *Epigenomics.* 2016; 8(4):563-80.
- Boonen SE, Freschi A, Christensen R, Valente FM, et al. Two maternal duplications involving the *CDKN1C* gene are associated with contrasting growth phenotypes. *Clin Epigenetics.* 2016; 8:69.
- Neuheuser L, Meyer R, Begemann M, Elbracht M, et al. Next generation sequencing and imprinting disorders: Current applications and future perspectives: Lessons from Silver-Russell syndrome. *Mol Cell Probes.* 2019; 44:1-7.
- Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, et al. Association of four imprinting disorders and ART. *Clin Epigenetics.* 2019; 11(1):21.
- Azzi S, Salem J, Thibaud N, Chantot-Bastaraud S, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypic-genotypic correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2015; 52(7):446-53.
- Mackay DJG, Blik J, Lombardi MP, Russo S, et al. Discrepant molecular and clinical diagnoses in Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes. *Genet Res (Camb).* 2019; 101:e3.
- Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodiye O, O'Connell SM, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13(2):105-24.
- Pianka MA, McIntosh AT, Patel SD, Bakhshi PR, et al. Close yet so far away: a look into the management strategies of genetic imprinting disorders. *Am J Stem Cells.* 2018; 7(4):72-81.
- Giabicani E, Netchine I, Brioude F. New clinical and molecular insights into Silver-Russell syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28(4):529-35.
- Eggermann K, Blik J, Brioude F, Algar E, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of chromosome 11p15 imprinting disorders: Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24(10):1377-87.
- Cocchi G, Marsico C, Cosentino A, Spadoni C, et al. Silver-Russell syndrome due to paternal *H19/IGF2* hypomethylation in a twin girl born after *in vitro* fertilization. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A(10):2652-5.

13. DeCrescenzo A, Citro V, Freschi A, Sparago A, et al. A splicing mutation of the *HMGA2* gene is associated with Silver-Russell syndrome phenotype. *J Hum Genet.* 2015; 60(6):287-93.
14. Sparago A, Cerrato F, Riccio A. Is ZFP57 binding to *H19/IGF2:IG-DMR* affected in Silver-Russell syndrome? *Clin Epigenetics.* 2018; 10:23.
15. Cardarelli L, Sparago A, De Crescenzo A, Nalesso E, et al. Silver-Russell syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome phenotypes associated with 11p duplication in a single family. *Pediatr Dev Pathol.* 2010; 13(4):326-30.
16. Abi Habib W, Brioude F, Azzi S, Salem J, et al. 11p15 ICR1 partial deletions associated with *IGF2/H19* DMR hypomethylation and Silver-Russell syndrome. *Hum Mutat.* 2017; 38(1):105-11.
17. DeCrescenzo A, Sparago A, Cerrato F, Palumbo O, et al. Paternal deletion of the 11p15.5 centromeric-imprinting control region is associated with alteration of imprinted gene expression and recurrent severe intrauterine growth restriction. *J Med Genet.* 2013; 50(2):99-103.
18. Leszinski GS, Warncke K, Hoefele J, Wagner M. A case report and review of the literature indicate that *HMGA2* should be added as a disease gene for Silver-Russell syndrome. *Gene.* 2018; 663:110-4.
19. Fokstuen S, Kotzot D. Chromosomal rearrangements in patients with clinical features of Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A(6):1595-605.

Microbiota perinatal: Revisión de su importancia en la salud del recién nacido

Perinatal microbiota: review of its importance in newborn health

Dr. José Uberos^a

RESUMEN

La metagenómica en el estudio de los ecosistemas bacterianos intestinales ha permitido definir un perfil genético funcional estándar en el recién nacido, de forma que un ecosistema bacteriano será tanto más "normal" cuanto más se parezca su perfil genético funcional a un estándar. El desarrollo de determinado enterotipo funcional en los primeros días de vida tras el parto es fundamental para que tenga lugar el cebado del sistema inmunológico con determinados antígenos bacterianos.

Independientemente de si las primeras bacterias intestinales se adquieren antes o justo después del parto, la microbiota del recién nacido va a ser el resultado de una situación de simbiosis con la flora microbiana de su entorno, en especial, con la flora bacteriana de su madre. El tipo de parto, la administración de antibióticos perinatales, el entorno y la exposición nutricional, en especial, la lactancia materna, han demostrado relacionarse de forma importante con el microbioma intestinal predominante.

Palabras clave: microbiota, recién nacido, microbioma, enterotipo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e265>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e265>

Cómo citar: Uberos J. Microbiota perinatal: Revisión de su importancia en la salud del recién nacido. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e265-e270.

INTRODUCCIÓN

Se deben al sueco Carlos Linneo y a su obra *Species plantarum*, publicada en 1753, los primeros apuntes de clasificación taxonómica de la vida. Linneo establece una clasificación basada en categorías excluyentes desde el reino animal o vegetal. Posteriormente, Haeckel, en 1894, establece tres reinos (*Protista*, *Plantae* y *Animalia*), que Whittaker, en 1959, amplía a 5 (*Monera*, *Protista*, *Fungi*, *Plantae* y *Animalia*). La última clasificación taxonómica, vigente en

la actualidad, es la propuesta por Richard Woese en 1990, quien utiliza los conocimientos aportados por los estudios genéticos sobre el ácido ribonucleico (ARN) ribosomal 16S o 18S, que comparten todos los seres vivos, para establecer una clasificación filogenética basada en tres dominios (*Bacteria*, *Archaea* y *Eukarya*) (Figura 1).¹ Woese establece la existencia de un ancestro común del que se carece de información válida y del que derivan los tres dominios citados como resultado de una adaptación al ambiente.²

El conjunto de microorganismos que se localizan de manera normal en diversos puntos de un organismo pluricelular se define como *microbiota*. El conjunto de genes portados por la totalidad de los microorganismos incluidos en la microbiota representa el *microbioma*, que supone la base sobre la que inciden los estudios metagenómicos que se tratarán a continuación. La *metagenómica* es el término utilizado por primera vez por Robert M. Goodman³ en 1998 para referirse a un abordaje original de los estudios genéticos, al tratar el conjunto de genes secuenciados en una muestra como si se tratara de un único genoma. La metagenómica también puede entenderse como el conjunto de técnicas genómicas que permiten el estudio de comunidades microbianas en su entorno natural, lo que evita el aislamiento y cultivo de cada una de las especies que componen su entorno natural. Con esta técnica, investigaciones basadas en el estudio del gen 16S como metagenómico sobre muestras fecales humanas han observado que, únicamente, 7-9 de los

a. Unidad Neonatal,
Hospital
Universitario San
Cecilio, Granada,
España.

Correspondencia:
Dr. José Uberos:
jubeross@ugr.es

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 3-5-2019
Aceptado: 17-10-2019

55 filos del dominio *Bacteria* están presentes. En concreto, más del 90 % de las formas del dominio *Bacteria* pertenecen a los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*.⁴

De los genes identificados a nivel intestinal, el 98 % son bacterianos, y se describen entre 1000 y 1150 especies bacterianas, con una media de 160 especies por individuo. Según se ha podido establecer con el desarrollo del Proyecto Microbioma Humano,⁴ la diversidad del microbioma es única para cada individuo y está fuertemente relacionada con las condiciones del hábitat microbiano. A nivel intestinal, el espectro de la comunidad bacteriana varía en cada segmento del intestino que se considere desde el ciego al recto. Sin embargo, considerada en su conjunto, la composición de la flora intestinal se mantiene relativamente estable. La estabilidad del microbioma en su conjunto parece la norma; las modificaciones locales del hábitat pueden alterar transitoriamente la composición bacteriana, pero, en el conjunto del microbioma corporal del individuo, la tendencia es a la estabilidad.⁵

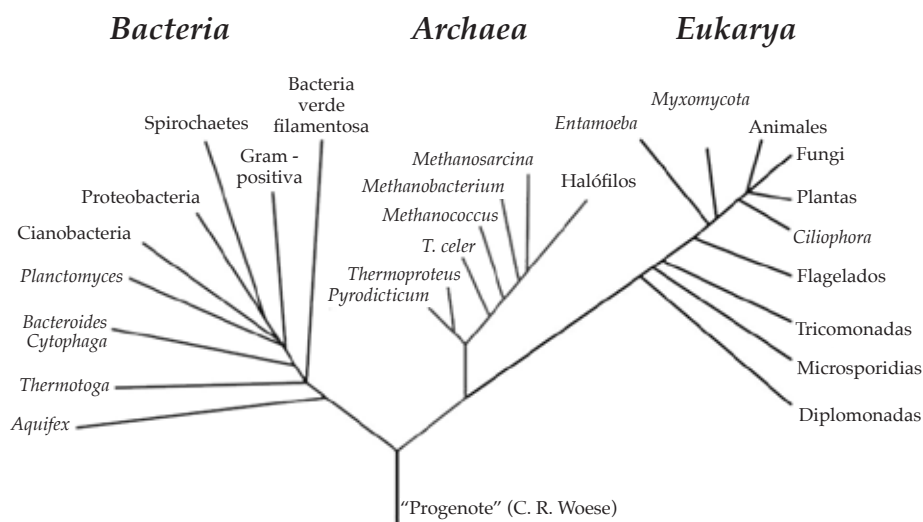
En el momento actual, dos grandes proyectos están llevando a cabo la tarea de descifrar la estructura y funcionalidad de la flora intestinal humana y su relación con los estados de salud y enfermedad. Son, por un lado, el Proyecto *Metagenomics of the Human Intestinal Tract* (MetaHIT), financiado por la Unión Europea, y el *Human Microbiome Project*, subvencionado por el *National Institute of Health* de los Estados Unidos. Este último ha permitido definir, hasta la fecha,

5177 perfiles taxonómicos microbianos, con un catálogo de 5 millones de genes bacterianos a nivel gastrointestinal, los cuales codifican proteínas implicadas en 20 000 funciones biológicas.

Sin duda, un aspecto clave para definir un ecosistema bacteriano sano es la circunstancia de que “a pesar de la gran variabilidad interindividual en términos de taxonomía bacteriana, el perfil genético funcional expresado por la comunidad bacteriana es bastante similar en individuos sanos”. Es decir, un ecosistema será tanto más “normal” cuanto más se parezca su perfil genético funcional a un estándar. Surge, así, el concepto de *enterotipo*, que se puede asociar con la dieta, el área geográfica, el consumo de medicamentos o el hábito corporal. Un *enterotipo* es una clasificación de organismos vivos basada en su ecosistema bacteriológico en el microbioma intestinal. Se han descrito tres perfiles básicos de enterotipo, representados por el predominio de un filo y clase de bacteria.⁶ El enterotipo 1, que es el más frecuente, independientemente del área geográfica en que se considere, se relaciona con una dieta rica en proteínas y grasas, y se caracteriza por el predominio del filo *Bacteroidetes*, clase *Bacteroides*.

El enterotipo 2 se relaciona con situaciones de disbiosis en las que se aprecia un predominio del filo *Bacteroidetes*, pero a expensas de la clase *Prevotella*. Las poblaciones de *Prevotella* y *Lactobacillus* son antagonicas, de forma que un incremento de *Prevotella* se asocia con la

FIGURA 1. Clasificación taxonómica de la vida según C. R. Woese¹



disminución de *Lactobacillus*. El enterotipo 2, en concreto, el predominio de *Prevotella*, se ha relacionado con la dieta vegetariana estricta. *Prevotella* es un componente habitual del microbioma orofaríngeo; fuera de esta localización, se ha relacionado con situaciones de disbiosis vaginal (vaginosis) o inflamación intestinal crónica.⁷

El enterotipo 3, menos habitual que los dos anteriores, se ha relacionado con el consumo prevalente de hidratos de carbono. Se vincula con el predominio de *Ruminococcus* (filo *Firmicutes*, clase *Clostridia*), que es una bacteria indicadora de disbiosis, y con atopía infantil.⁸

Se considera que la densidad bacteriana alcanzada en los filos *Firmicutes* (*Lactobacillus*) y *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) son fundamentales para garantizar el desarrollo adecuado del sistema inmunológico del recién nacido. El desarrollo intestinal de estos dos filos bacterianos va a generar las condiciones adecuadas para que el filo *Bacteroidetes* y, en especial, la clase *Bacteroides*, pueda desarrollarse, por lo que se establece el enterotipo 1.

El tipo de parto influye en este proceso de establecimiento del enterotipo dominante. Wampach y cols.⁹ observan que las líneas funcionales bacterianas basadas en *Firmicutes* y *Actinobacteria*, transmitidas al recién nacido, están menos desarrolladas en los nacidos por cesárea, mientras que están muy representadas en las bacterias transmitidas tras el parto vaginal.

La línea funcional de biosíntesis de lipopolisacáridos, componente de la membrana de las bacterias Gram-negativas, está bien representada en el microbioma intestinal de los recién nacidos de parto por vía vaginal, que promueve la secreción de citoquinas proinflamatorias, que originan el cebado del sistema inmunitario neonatal. En los neonatos de parto por cesárea con un contenido más bajo de lipopolisacáridos, a consecuencia de la menor carga de bacterias Gram-negativas, el potencial inmunoestimulador del microbioma intestinal es más bajo. Otra vía funcional que puede interactuar con el sistema inmunitario humano es la síntesis de péptidos catiónicos de resistencia a los antimicrobianos (*collection of antimicrobial peptides*; CAMP, por sus siglas en inglés). Esta vía puede evadir la detección del sistema inmunitario humano mediante la modificación de la estructura microbiana del lipopolisacárido y se ha identificado en todas las bacterias del filo *Bacteroidetes*.⁹

Sobre la base de las observaciones expuestas, se podría definir el microbioma funcional ideal en los primeros días de vida como aquel integrado por una combinación del filo *Firmicutes* (*Lactobacillus*) y *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*), que generan las condiciones ambientales en cuanto a anaerobiosis para la expansión del filo *Bacteroidetes* (*Bacteroides*). La expansión de un filo bacteriano u otro es importante porque define la línea funcional dominante y el ácido graso de cadena corta producido a nivel intestinal de forma predominante. Un predominio del filo *Firmicutes* se asocia con producción predominante de butirato en su proceso de fermentación de carbohidratos complejos; en tanto el filo *Bacteroidetes* se asocia con producción predominante de propionato.

Es importante destacar que el butirato se ha descrito como un agente capaz de modificar el estado de acetilación de las histonas y, por tanto, tiene efectos epigenéticos, que están comenzándose a entender en el momento actual.¹⁰

Primeras bacterias. El dogma del útero estéril

Desde los inicios de la perinatología moderna, se ha asumido que tanto placenta como feto o su entorno son estériles y que la alteración de estas condiciones en el transcurso de la gestación condiciona, ocasionalmente, el inicio de un parto prematuro o el desarrollo de una corioamnionitis.¹¹ El dogma del útero estéril se instaura de forma paralela al desarrollo de la microbiología a comienzos del siglo XX.

En este período, algunos investigadores encontraron evidencias en contra de la esterilidad feto-uterina hace más de tres décadas, pero la idea de que la placenta podría albergar un microbioma completamente desarrollado no ganó credibilidad hasta 2014, cuando un equipo de investigadores liderados por la Dra. Aagaard identificó ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano en el tejido placentario.¹² Hasta ese momento, el aislamiento de cualquier tipo de bacteria en la placenta o el líquido amniótico tenía la consideración necesaria de infección intrauterina y, por tanto, lo esperable era la necesaria identificación de procesos inflamatorios asociados con el aumento de reactantes de fase aguda y el desarrollo coincidente o posterior de clínica de infección. La identificación de un microbioma placentario no necesariamente se asocia a signos clínicos o analíticos de infección, y se desarrolla, en ocasiones, una gestación a término normal.¹²

Estos hallazgos, junto con las observaciones

de Mysorekar y cols.¹³ sobre la ausencia de respuesta inflamatoria ante la presencia de bacterias placentarias, podrían indicar que el microbioma neonatal podría sembrarse antes del nacimiento. Si esto es cierto, las bacterias serían una parte normal del embarazo, tal vez, incluso crucial, al modular la formación del sistema inmunitario en desarrollo.¹³

Josef Neu, neonatólogo de la Universidad de Florida, EE. UU., identificó ADN bacteriano en el meconio de recién nacidos.¹⁴ Para este investigador, los hallazgos parecen confirmar que el microbioma del recién nacido comienza a establecerse antes del parto. Observa alta concordancia entre el microbioma identificado en el meconio y el identificado en el líquido amniótico. Estas observaciones no están exentas de controversia, dado que la esterilidad se pierde tras la rotura del saco amniótico. Incluso si un recién nacido nace por cesárea, pueden transcurrir horas o días hasta que se elimina el primer meconio, una ventana de tiempo suficientemente grande para adquirir bacterias fuera del útero.¹⁴

Tras el parto, el sistema digestivo del recién nacido pasa de un estado de esterilidad relativa intraútero a una densa colonización bacteriana a las pocas semanas de vida. Factores como el tipo de parto, la administración de antibióticos perinatales, el entorno y la exposición nutricional, en especial, la lactancia materna, han demostrado relacionarse de forma importante con el microbioma intestinal predominante.¹⁵

Tras la colonización del intestino, el establecimiento de la flora intestinal y la conformación del microbioma del recién nacido y el lactante están íntimamente relacionados con factores ambientales; la dieta y el aporte de nutrientes que a través de ella reciben las bacterias intestinales son un factor fundamental. Los oligosacáridos de la leche humana comprenden un grupo heterogéneo de compuestos de los que han descrito más de 200. Se encuentran cuantitativamente en mayor cantidad que las proteínas lácteas y representan el elemento que marca las mayores diferencias entre la composición de la leche de otras especies animales y la humana. Las evidencias actuales parecen indicar que el incremento de la ingesta proteica o de grasas en la dieta de la madre no modifica significativamente la proporción de macronutrientes en la leche, aunque sí altera la proporción de oligosacáridos en la leche.^{16,17}

El 98 % de los oligosacáridos no se absorben; llegan al colon, donde son digeridos por la flora

bifidógena a la que sirven de sustrato nutritivo. Tan solo un 1-2 % de la cantidad total ingerida se absorbe y es eliminada por la orina. Se ha sugerido que el tipo y cantidad de oligosacáridos de la leche materna determina el tipo y densidad de la flora bifidógena intestinal.

La microbiota mamaria se empieza a formar durante el último tercio del embarazo y desaparece tras el destete. En los lactantes alimentados al pecho, el microbioma del recién nacido guarda gran similitud con el microbioma observado en la glándula mamaria, que, a su vez, tiene muchas similitudes con el microbioma intestinal de la madre. Algunos estudios¹⁸ parecen indicar que los filos bacterianos habitualmente presentes en la leche materna son *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*, con un microbioma altamente concordante con el observado en el intestino materno. Se considera que algunas de las bacterias intestinales para las que la madre lactante ha desarrollado tolerancia pueden ser transportadas por vía linfática a la glándula mamaria y contribuir al desarrollo de la microbiota de la glándula mamaria. Este hecho implica que se puede modular la microbiota del niño a través de la microbiota de la glándula mamaria e intestinal de la madre.¹⁸

Evolutivamente, la microbiota identificada en la leche materna cambia, desde una flora muy diversa identificada en el calostro, con predominio de bacterias de la piel y el intestino de la madre, hasta una flora identificada en la leche madura, donde la diversidad está muy disminuida y donde predominan las bacterias de la boca y de la piel del lactante. Tras el destete, la densidad bacteriana disminuye de modo drástico casi hasta desaparecer.¹⁸

Independientemente de si se realiza o no la colonización prenatal del feto como han sugerido diversos autores,^{12,13} el parto marca el momento de la exposición extensa a comunidades microbianas de origen fecal, vaginal, cutáneo y ambiental, por lo que este evento tiene un profundo impacto en la colonización del intestino del recién nacido. Incluso aspectos relacionados con el tipo de nutrición de la madre, además del tipo de lactancia del recién nacido, pueden tener influencia sobre la microbiota del recién nacido.^{19,20}

La biomasa microbiana inicial es baja en las primeras muestras de heces neonatales. En los partos por cesárea, se ha observado un retraso en la colonización intestinal del recién nacido y una colonización neonatal coincidente

con flora procedente de la piel materna, en tanto, en los partos vaginales, la colonización se produce preferentemente con flora procedente del canal del parto e intestinal de la madre. Los recién nacidos tras parto por cesárea muestran menor proporción de *Bacteroides* con menos *Bifidobacterias*.

Además, en estos recién nacidos, se ha descrito una respuesta de la inmunidad humoral diferente. Se estaría hablando de enterotipos distintos en recién nacidos de parto vaginal o nacidos por cesárea.²¹ Si se efectúa un recuento del número de bacterias intestinales por gramo de heces al mes de vida, es significativamente mayor en los recién nacidos por vía vaginal. Estos hallazgos han motivado la propuesta de algunos investigadores de realizar trasplante de flora vaginal de la madre en los recién nacidos por cesárea, como una forma de “normalizar” la microbiota intestinal en los nacidos por cesárea y, de esta manera, contribuir a la maduración de su sistema inmune.^{22,23}

A falta de estudios concluyentes, desarrollados con un modelo experimental adecuado, existe controversia sobre la eficacia y utilidad a largo plazo de este tipo de intervenciones. Las diferencias iniciales en la microbiota del recién nacido, según el tipo de parto, tienden a desaparecer con la lactancia y, especialmente, en el lactante cuando se instaura la alimentación complementaria.²¹

Otro factor que puede modificar la microbiota inicial del recién nacido es la utilización de antibióticos en la madre o el recién nacido durante el período perinatal. La utilización de antibióticos intraparto se realiza de forma rutinaria en todas las gestantes portadoras de estreptococo del grupo B. Se hace referencia a esta situación como profilaxis antibiótica intraparto. Al margen de las repercusiones sobre la flora bacteriana y el microbioma del recién nacido, los beneficios referidos a la disminución de la mortalidad por sepsis neonatal de transmisión vertical debida a estreptococo del grupo B son evidentes.²⁴

Recientes estudios muestran, en gestantes que reciben profilaxis intraparto con ampicilina, una disminución del filo *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) en la flora fecal del recién nacido; sin embargo, otras bacterias del filo *Firmicutes*, del que forman parte *Lactobacillus* y *Clostridia*, no se modifican.²⁵ Los cambios de microbiota relacionados con el tratamiento antibiótico intraparto son acordes con el espectro antimicrobiano de la ampicilina, activa frente a bacterias Gram-positivas, que explicaría

la sobreabundancia de bacterias Gram-negativas, principalmente, del filo *Proteobacteria*, tras el tratamiento antibiótico.²⁵

El proceso de restauración del equilibrio bacteriano interespecie tras la antibioterapia está influido por el espectro del antibiótico en cuestión. F. Hildebrand y cols.²⁶ describen una situación de monodominancia tras el tratamiento antibiótico, que se define como el predominio de un filo bacteriano en más de un 60 % en su ecosistema. *Borkfalki ceftriaxensis*, que pertenece al filo *Firmicutes*, clase *Clostridia*, es prevalente en un tercio de la población, aunque, a nivel individual, es poco frecuente. La monodominancia es un paso fundamental para generar las condiciones de expansión de otras especies en evolución del ecosistema hacia comunidades bacterianas estables. Este proceso se relaciona con el metabolismo fermentativo de *B. ceftriaxensis* sobre múltiples fuentes de carbohidratos, que produce ácidos grasos de cadena corta, que pueden suprimir, entre otros efectos, la diarrea asociada a antibióticos. En este proceso, la disponibilidad de carbohidratos a nivel intestinal es fundamental en el proceso de restauración del ecosistema intestinal. Por este motivo, *B. ceftriaxensis* podría utilizarse como tratamiento probiótico tras el tratamiento antibiótico.²⁶

Situaciones inherentes a la salud de la madre, como la obesidad, pueden igualmente condicionar la microbiota. En las gestantes obesas, se ha observado una reducción del 50 % en *Bacteroides*, comparado con controles no obesos con igual dieta. De hecho, una concentración reducida de *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, y un mayor número de *Staphylococcus* y enterobacterias se observaron en las gestantes con sobrepeso.²⁷ El aumento en el número de enterobacterias se relacionó con un aumento de ferritina y transferrina, mientras que el aumento de *Bacteroides* se relacionó con un aumento en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*; HDL, por sus siglas en inglés) y ácido fólico.

Pueden observarse diferentes patrones de colonización intestinal en niños de países industrializados o en vías de desarrollo.²⁷ Además, la diabetes gestacional puede causar disbiosis en la microbiota del meconio del recién nacido. Soderborg y cols.²⁷ observaron, en la microbiota materna oral, predominio de *Neisseria* / *Leptotrichia*, que relacionaron positivamente con los valores de glucemia, lo que condicionó el microbioma final de la madre y el recién nacido.

CONCLUSIONES

Los primeros indicios de vida en la tierra se remontan a más de 3500 millones de años. Desde entonces hasta nuestros días, las condiciones ambientales han hecho posible la evolución desde formas de vida primitivas a otras más evolucionadas, entre las que se cuenta la especie humana. En ese período, la colaboración entre especies ha sido la norma y los hallazgos más recientes parecen indicar que se inicia ya en el período perinatal. La evolución se cimenta sobre los logros alcanzados por especies evolutivamente inferiores. Este conocimiento lleva a remarcar la importancia de fomentar la lactancia materna, tanto por los beneficios nutricionales como microbiológicos, fomentar una utilización razonable de la antibioterapia perinatal y de los nacimientos por cesárea, dadas sus repercusiones sobre la microbiota del recién nacido. ■

REFERENCIAS

1. Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(12):4576-9.
2. Woese CR. Evolutionary questions: the "progenote". *Science*. 1990;247(4944):789.
3. Handelsman J, Rondon MR, Brady SF, Clardy J, et al. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chem Biol*. 1998;5(10):R245-9.
4. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14.
5. Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, Berg-Lyons D, et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol*. 2011;12(5):R50.
6. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-80.
7. Ley RE. Gut microbiota in 2015: Prevotella in the gut: choose carefully. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(2):69-70.
8. Chua HH, Chou HC, Tung YL, Chiang BL, et al. Intestinal Dysbiosis Featuring Abundance of Ruminococcus gnavus Associates With Allergic Diseases in Infants. *Gastroenterology*. 2018;154(1):154-67.
9. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, Ramiro-García J, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun*. 2018;9(1):5091.
10. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189-200.
11. Uberos J. The significance of genetics in pathophysiologic models of premature birth. *Minerva Pediatr*. 2018;70(4):383-90.
12. Aagaard KM, Segars JH. What is the microbiome and how do we study it? *Semin Reprod Med*. 2014;32(1):3-4.
13. Mysorekar IU, Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth. *Semin Reprod Med*. 2014;32(1):50-5.
14. Ardisson AN, De la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One*. 2014;9(3):e90784.
15. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4):e00036-17.
16. Hallam MC, Barile D, Meyrand M, German JB, et al. Maternal high-protein or high-prebiotic-fiber diets affect maternal milk composition and gut microbiota in rat dams and their offspring. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(11):2344-51.
17. Chirido FG, Menendez AM, Pita Martín de Portela ML, Sosa P, et al. Prebióticos en salud infantil. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(1):49-55.
18. Latuga MS, Stuebe A, Seed PC. A review of the source and function of microbiota in breast milk. *Semin Reprod Med*. 2014;32(1):68-73.
19. Nauta AJ, Ben Amor K, Knol J, Garssen J, et al. Relevance of pre- and postnatal nutrition to development and interplay between the microbiota and metabolic and immune systems. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(2):586S-93.
20. Toca MdC, Tonietti M, Vecchiarelli C. Nutrición pre- y posnatal: impacto a largo plazo en la salud. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(3):248-53.
21. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. A Critical Review of the Bacterial Baptism Hypothesis and the Impact of Cesarean Delivery on the Infant Microbiome. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:135.
22. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971-5.
23. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016;22(3):250-3.
24. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR10):1-36.
25. Aloisio I, Quagliarello A, De Fanti S, Luiselli D, et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi-hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016;100(12):5537-46.
26. Hildebrand F, Moitinho-Silva L, Blasche S, Jahn MT, et al. Antibiotics-induced monodominance of a novel gut bacterial order. *Gut*. 2019;68(10):1781-90.
27. Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, Janssen RC, et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat Commun*. 2018;9(1):4462.

Perinatal microbiota: review of its importance in newborn health

José Uberos, M.D.^a

ABSTRACT

The use of metagenomics in the study of gut bacterial ecosystems has helped to define a standard, functional genetic profile in newborn infants, so that a bacterial ecosystem will be deemed more "normal" the more similar its functional genetic profile is to a standard. The development of a specific functional enterotype in the first days of life after birth is critical for the priming of the immune system with certain bacterial antigens.

Regardless of whether the first gut bacteria are acquired before or just after birth, the newborn microbiota will result from the symbiosis with the environmental microbial flora, especially with the bacterial flora of the mother. The type of delivery, the administration of perinatal antibiotics, the environment, and nutritional exposure, especially breastfeeding, have demonstrated an important relationship with the prevalent gut microbiome.

Key words: microbiota, newborn infant, microbiome, enterotype.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e265>

To cite: Uberos J. Perinatal microbiota: review of its importance in newborn health. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e265-e270.

INTRODUCTION

The first notes on the taxonomic classification of life were published in 1753 by Swedish botanist Carl Linnaeus in his *Species plantarum*. Linnaeus established a classification based on exclusive categories from the animal or plant kingdom. Then, in 1894, Haeckel defined three kingdoms (*Protista*, *Plantae*, and *Animalia*), which were extended to five kingdoms by Whittaker in 1959 (*Monera*, *Protista*, *Fungi*, *Plantae*, and *Animalia*). The most recent and currently valid taxonomic classification is the one proposed by Richard Woese in 1990. Woese used the knowledge of genetic testing about 16S or 18S ribosomal ribonucleic acid (RNA), common to all living beings, to establish a phylogenetic classification

based on three domains (*Bacteria*, *Archaea*, and *Eukarya*) (Figure 1).¹

Woese described the existence of a common ancestor about which there is no valid information and from which the three domains mentioned above derive as a result of their adaptation to the environment.²

The set of microorganisms that are normally located in several sites of a multicellular organism is defined as *microbiota*. The set of genes carried by all microorganisms included in the microbiota is the *microbiome*, which is the basis for the metagenomic studies that will be explained below. The term *metagenomics* was first used by Robert M. Goodman³ in 1998 to refer to an original approach to genetic testing by treating the set of sequenced genes in a sample as if it were a single genome. Metagenomics may also refer to the set of genomic techniques used to study microbial communities in their natural environment, thus preventing isolation and culture of each species that make up their natural environment. With this technique, research based on the study of the 16S gene as metagenomic using human fecal samples has observed that only 7-9 of the 55 phyla of the *Bacteria* domain are present. In particular, more than 90 % of the *Bacteria* domain forms correspond to the *Bacteroidetes* and *Firmicutes* phyla.⁴

Among the genes identified in the gut, 98 % are bacterial, and between 1000 and 1150 bacterial species have been described, with a mean of 160 species per individual. As established by the development of the Human Microbiome Project,⁴ microbiome diversity is unique to each individual and strongly related to the microbial habitat. At the gut level, the extent of the bacterial community

a. Neonatal
Unit, Hospital
Universitario San
Cecilio, Granada,
Spain.

E-mail address:
José Uberos, M.D.:
juberos@ugr.es

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 5-3-2019
Accepted: 10-17-2019

varies depending on the bowel segment under study, from the cecum to the rectum. However, when considered as a whole, the gut flora remains relatively stable. Microbiome stability as a whole appears to be the standard; local changes in the habitat may temporarily alter the bacterial composition but, when considering an individual's body microbiome, it tends to be stable.⁵

Two large projects are currently under way to try and decode the structure and function of the human gut flora and its relation to health and disease status. On the one side, the Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT) project, funded by the European Union, and on the other side, the Human Microbiome Project, sponsored by the United States National Institutes of Health. The latter has helped to define, to date, 5177 microbial taxonomic profiles with a catalog of 5 million bacterial genes at gastrointestinal level, which code proteins involved in 20 000 biological functions.

Undoubtedly, a key aspect to define a healthy bacterial ecosystem is the fact that "in spite of the great inter-individual variability in terms of bacterial taxonomy, the functional genetic profile expressed by the bacterial community is rather similar in healthy individuals". That is to say, the ecosystem will be more "normal" the more similar its functional genetic profile is to a standard. This led to describing the *enterotype* concept, which may be associated with diet, geographic area, medication use or body habits.

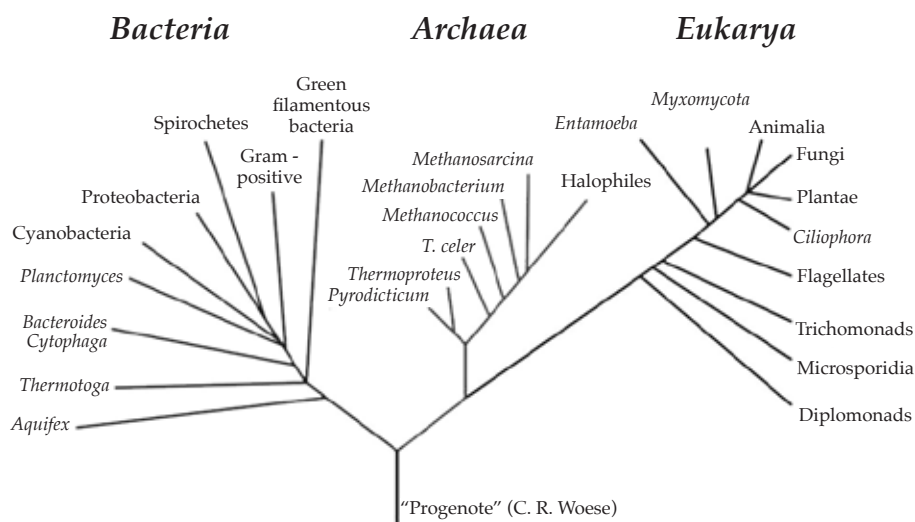
An *enterotype* is a classification of living organisms based on their bacteriological ecosystem in the gut microbiome. Three basic enterotype profiles have been described, represented by the predominance of a phylum and a bacterial class.⁶ Enterotype 1, the most common one, regardless of the geographic area considered, is related to a protein- and fat-rich diet, and is characterized by the prevalence of *Bacteroidetes*, *Bacteroides* class.

Enterotype 2 is related to dysbiosis circumstances with a prevalence of the *Bacteroidetes* phylum but at the expense of the *Prevotella* class. *Prevotella* and *Lactobacillus* populations are antagonistic, so an increase in *Prevotella* is associated with a decrease in *Lactobacillus*. Enterotype 2, specifically the prevalence of *Prevotella*, has been related to a strict vegetarian diet. *Prevotella* is a common component of the oropharyngeal microbiome; outside this site, it has been related to vaginal dysbiosis (vaginosis) or chronic bowel inflammation.⁷

Enterotype 3, which is less common than the other two, has been related to a prevalent carbohydrate intake. It has been linked to a prevalence of *Ruminococcus* (*Firmicutes* phylum, *Clostridia* class), a bacterium indicative of dysbiosis, and childhood atopy.⁸

It has been considered that the bacterial density attained by the *Firmicutes* (*Lactobacillus*) and *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) phyla are critical to warrant an adequate development of the newborn immune system. The development of these two bacterial phyla at the gut helps to

FIGURE 1. Taxonomic classification of life as per C. R. Woese¹



establish adequate conditions for the emergence of the *Bacteroidetes* phylum and, especially, the *Bacteroides* class, therefore establishing the enterotype 1.

The type of delivery affects the predominant enterotype development process. Wampach et al.,⁹ observed that *Firmicutes* and *Actinobacteria* functional pathways, transferred to the newborn infant, are less developed in those born via C-section, while they are over-represented in the bacteria transferred after a vaginal delivery.

The lipopolysaccharide biosynthesis functional pathway, found in the membrane of Gram-negative bacteria, is well represented in the gut microbiome of newborn infants born via vaginal delivery, which promotes the release of pro-inflammatory cytokines, leading to the priming of the neonatal immune system. Infants born via C-section with a lower lipopolysaccharide content, due to the lower Gram-negative bacterial load, have a smaller immunostimulatory potential at the level of the gut microbiome. Another functional pathway that may interact with the human immune system is the synthesis of cationic antimicrobial peptides (CAMPs). This pathway may evade detection by the human immune system through the modification of the microbial lipopolysaccharide structure and has been identified in all bacteria of the *Bacteroidetes* phylum.⁹

Based on the foregoing, the optimal functional microbiome in the first days of life may be defined as that made up of a combination of the *Firmicutes* (*Lactobacillus*) and the *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) phyla, which enable the environmental conditions necessary for the expansion of the *Bacteroidetes* (*Bacteroides*) phylum in terms of anaerobiosis. The expansion of a bacterial or other phylum is relevant because it defines the dominant functional pathway and the short-chain fatty acid developed predominately at the gut level. A prevalent *Firmicutes* phylum is associated with a prevalent butyrate production during the complex carbohydrate fermentation process; whereas the *Bacteroidetes* phylum is associated with a predominant propionate production.

It is worth noting that butyrate has been described as an agent capable of modifying the histone acetylation state; therefore, it has epigenetic effects, which are currently starting to be understood.¹⁰

Early bacteria. The dogma of the sterile womb

Since the beginning of modern perinatology, it has been assumed that both the placenta and the fetus or its environment are sterile and that any alteration in these conditions during gestation may, at times, lead to a preterm birth or the development of chorioamnionitis.¹¹ The dogma of the sterile womb takes place in parallel with early 20th century microbiology.

In this period, some investigators found, more than three decades ago, evidence against the fetal-uterine sterility, but the idea that the placenta may have a completely developed microbiome did not gain credibility until 2014, when a research team led by Aagaard identified bacterial deoxyribonucleic acid (DNA) in the placental tissue.¹² Until then, the isolation of any type of bacteria in placenta or amniotic fluid was necessarily considered an intrauterine infection and, therefore, it was expected to identify the inflammatory processes associated with an increase in acute phase reactants and the concurrent or subsequent development of a clinical infection. The identification of a placental microbiome is not necessarily associated with clinical or analytical signs of infection; sometimes, gestation comes to full term.¹²

These findings, together with the observations by Mysorekar et al.,¹³ about the absence of an inflammatory response in the presence of placental bacteria, may suggest that the neonatal microbiome could develop before birth. If this is true, bacteria would be a normal, maybe even critical, part of pregnancy by regulating the developing immune system.¹³

Josef Neu, a neonatologist working at the University of Florida (USA), identified bacterial DNA in the meconium of newborn infants.¹⁴ According to this investigator, findings seem to confirm that the neonatal microbiome starts developing before birth. He observed a high level of agreement between the identified microbiome in the meconium and that identified in the amniotic fluid. These observations are not exempt from controversy because sterility is lost after the amniotic sac breaks open. Even if a baby is born via C-section, hours or days may pass until the first meconium is produced, which is a large enough time window to acquire bacteria outside the womb.¹⁴

After birth, the neonatal digestive system goes from a relative intrauterine sterile environment to a dense bacterial colonization in the first few

weeks of life. Factors like the type of delivery, the administration of perinatal antibiotics, the environment, and nutritional exposure, especially breastfeeding, have demonstrated an important relationship with the prevalent gut microbiome.¹⁵

After gut colonization, the establishment of the gut flora and the development of the microbiome in neonates and infants are closely related to environmental factors; diet and the nutrients that gut bacteria receive through it are a critical factor. Human milk oligosaccharides are a heterogeneous group with more than 200 compounds described so far. There is a quantitatively higher amount of human milk oligosaccharides than milk proteins, and they account for the element that differentiates human and other animal species milk. Current evidence appears to indicate that protein or fat intake in the mother's diet does not significantly change the proportion of milk macronutrients, although it does alter the proportion of milk oligosaccharides.^{16,17}

Ninety-eight per cent of oligosaccharides are not absorbed; they reach the colon, where they are digested by the bifidogenic flora, for which they become a nutritive substrate. Only 1-2 % of the total amount of milk oligosaccharides consumed is absorbed and eliminated in the urine. It has been suggested that the type and amount of maternal milk oligosaccharides determine the type and density of the bifidogenic gut flora.

The breast microbiota starts developing during the last trimester of pregnancy and disappears after weaning. In breastfed infants, the neonatal microbiome is greatly similar to the microbiome observed in the mammary gland which, in turn, is very similar to the mother's gut microbiome. Some studies¹⁸ appear to indicate that *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, and *Proteobacteria* are the bacterial phyla usually present in breast milk, with a microbiome that is highly similar to the one observed in the maternal gut. It has been considered that some gut bacteria against which the breastfeeding mother has developed tolerance may be transported in the lymphatic pathway to the mammary gland and may help to develop the mammary gland microbiota. This implies that the infant's microbiota may be regulated through the mother's mammary gland and gut microbiota.¹⁸

Evolutionary speaking, the microbiota observed in breast milk changes from a very diverse flora identified in the colostrum, where maternal skin and gut bacteria prevail, to a flora identified in the mature milk, where diversity

is highly reduced and the infant's mouth and skin bacteria predominate. After weaning, bacterial density decreases drastically until almost disappearing.¹⁸

Regardless of whether or not prenatal bacterial colonization takes place in the fetus, as suggested by different authors,^{12,13} birth marks the moment of an extensive exposure to fecal, vaginal, skin, and environmental microbial communities, so this event has a deep impact on the newborn's gut colonization. Even aspects related to the type of maternal nutrition, in addition to the type of infant feeding, may affect the neonatal microbiota.^{19,20}

The initial microbial biomass is small in the first neonatal fecal samples. With cesarean deliveries, it has been observed that the neonatal gut colonization is delayed and that it coincides with the flora from the mother's skin, whereas in vaginal deliveries, colonization takes place preferably with the flora from the birth canal and the mother's gut. After a cesarean delivery, newborn infants have a smaller proportion of *Bacteroides* and less *Bifidobacteria*.

In addition, a different response to humoral immunity has been described in these newborn infants. That is to say, newborn infants born via vaginal or cesarean delivery would have different enterotypes.²¹ If the total number of gut bacteria per gram of feces at the month of life was counted, it would be significantly higher in vaginally-born infants. Such findings have encouraged some investigators to propose a vaginal flora transplant from the mother to infants born via C-section, as a way of "normalizing" the neonatal gut microbiota and, thus, contributing to the maturation of the immune system.^{22,23}

Since there are no conclusive studies developed with an adequate experimental model, there is controversy about the effectiveness and long-term usefulness of this type of interventions. The initial differences in the neonatal microbiota, depending on the type of delivery, tend to disappear with breastfeeding, especially in the infant once complementary feeding is started.²¹

Another factor that may alter the initial neonatal microbiota is antibiotic use in the mother or newborn infant during the perinatal period. Intrapartum antibiotics are routinely administered to all pregnant women who carry group B *Streptococcus*. This is referred to as intrapartum antibiotic prophylaxis. Apart from the consequences on the neonatal bacterial flora and microbiome, the benefits of a reduced

mortality due to neonatal sepsis of vertical transmission caused by group B *Streptococcus* are evident.²⁴

Recent studies have shown, in pregnant women receiving intrapartum prophylaxis with ampicillin, a reduction in the *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) phylum in the neonatal fecal flora; however, other bacteria of the *Firmicutes* phylum, which encompasses *Lactobacillus* and *Clostridia*, are not affected.²⁵ Changes in the microbiota related to intrapartum antibiotic use are consistent with the antimicrobial spectrum of ampicillin, which fights Gram-positive bacteria, and this would account for the superabundance of Gram-negative bacteria, mainly the *Proteobacteria* phylum, after antibiotic therapy.²⁵

The restoration of the inter-species balance after antibiotic therapy is affected by the spectrum of the antibiotic used. F. Hildebrand et al.,²⁶ described a situation of monodominance following antibiotic therapy, which is defined as the predominance of a bacterial phylum in more than 60 % of its ecosystem. *Borkfalki ceftriaxensis*, which is part of the *Firmicutes* phylum, *Clostridia* class, predominates in one-third of the population, although it is uncommon at an individual level. Monodominance is a critical step for the expansion of other evolving species in the ecosystem towards stable bacterial communities. This process is related to the fermentation metabolism of *B. ceftriaxensis* that occurs in multiple sources of carbohydrates, which produces short-chain fatty acids that may suppress, among other effects, antibiotic-associated diarrhea. In this process, carbohydrate availability at the gut level is critical in the restoration of the gut ecosystem. For this reason, *B. ceftriaxensis* may be used as a probiotic treatment following antibiotic therapy.²⁶

Situations that are inherent to maternal health, such as obesity, may also condition microbiota. Obese pregnant women have shown a 50 % reduction in *Bacteroides*, compared to non-obese controls who had the same diet. Actually, a reduced amount of *Bifidobacterium* and *Bacteroides* and a greater number of staphylococci and enterobacteria have been observed in overweight pregnant women.²⁷ The larger number of enterobacteria was related to an increase in ferritin and transferrin, whereas more *Bacteroides* were related to a greater level of high-density lipoproteins (HDL) and folic acid.

Different gut colonization patterns are observed in children from industrialized or

developing countries.²⁷ In addition, gestational diabetes may cause dysbiosis in the meconial microbiota of newborn infants. Soderborg et al.,²⁷ observed that *Neisseria/Leptotrichia* predominated in the maternal oral microbiota and positively related them to blood glucose values, which conditioned the final maternal and neonatal microbiome.

CONCLUSIONS

The early signs of life on Earth date back more than 3.5 billion years. From then to the present, environmental conditions have made evolution possible, from primitive forms of life to other, more evolved ones, including the human species. In this period, the collaboration among species has been the standard, and the most recent findings appear to indicate that it starts in the perinatal period. Evolution is founded on the achievements made by evolutionary inferior species. Such knowledge underlines the importance of promoting breastfeeding due to its benefits, both nutritional and microbiological, and encouraging a reasonable use of perinatal antibiotic therapy and deliveries by cesarean section, given their consequences on neonatal microbiota. ■

REFERENCES

1. Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87(12):4576-9.
2. Woese CR. Evolutionary questions: the "progenote". *Science*. 1990; 247(4944):789.
3. Handelsman J, Rondon MR, Brady SF, Clardy J, et al. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chem Biol*. 1998; 5(10):R245-9.
4. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486(7402):207-14.
5. Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, Berg-Lyons D, et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol*. 2011; 12(5):R50.
6. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473(7346):174-80.
7. Ley RE. Gut microbiota in 2015: Prevotella in the gut: choose carefully. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13(2):69-70.
8. Chua HH, Chou HC, Tung YL, Chiang BL, et al. Intestinal Dysbiosis Featuring Abundance of *Ruminococcus gnavus* Associates With Allergic Diseases in Infants. *Gastroenterology*. 2018; 154(1):154-67.
9. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, Ramiro-Garcia J, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun*. 2018; 9(1):5091.
10. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016; 7(3):189-200.
11. Ubers J. The significance of genetics in pathophysiologic

- models of premature birth. *Minerva Pediatr.* 2018; 70(4): 383-90.
12. Aagaard KM, Segars JH. What is the microbiome and how do we study it? *Semin Reprod Med.* 2014; 32(1):3-4.
 13. Mysorekar IU, Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth. *Semin Reprod Med.* 2014; 32(1):50-5.
 14. Ardisson AN, De la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechigl KT, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One.* 2014; 9(3):e90784.
 15. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017; 81(4):e00036-17.
 16. Hallam MC, Barile D, Meyrand M, German JB, et al. Maternal high-protein or high-prebiotic-fiber diets affect maternal milk composition and gut microbiota in rat dams and their offspring. *Obesity (Silver Spring).* 2014; 22(11):2344-51.
 17. Chirido FG, Menendez AM, Pita Martin de Portela ML, Sosa P, et al. Prebióticos en salud infantil. *Arch Argent Pediatr.* 2011; 109(1):49-55.
 18. Latuga MS, Stuebe A, Seed PC. A review of the source and function of microbiota in breast milk. *Semin Reprod Med.* 2014; 32(1):68-73.
 19. Nauta AJ, Ben Amor K, Knol J, Garssen J, et al. Relevance of pre- and postnatal nutrition to development and interplay between the microbiota and metabolic and immune systems. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98(2):586S-93.
 20. Toca MdC, Tonietti M, Vecchiarelli C. Nutrición pre- y posnatal: impacto a largo plazo en la salud. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113(3):248-53.
 21. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. A Critical Review of the Bacterial Baptism Hypothesis and the Impact of Cesarean Delivery on the Infant Microbiome. *Front Med (Lausanne).* 2018; 5:135.
 22. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(26):11971-5.
 23. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med.* 2016; 22(3):250-3.
 24. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59(RR10):1-36.
 25. Aloisio I, Quagliarello A, De Fanti S, Luiselli D, et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016; 100(12):5537-46.
 26. Hildebrand F, Moitinho-Silva L, Blasche S, Jahn MT, et al. Antibiotics-induced monodominance of a novel gut bacterial order. *Gut.* 2019; 68(10):1781-90.
 27. Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, Janssen RC, et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat Commun.* 2018; 9(1):4462.

Problemas gastrointestinales, nutricionales, endocrinológicos y de microbiota en el trastorno del espectro autista

Gastrointestinal, nutritional, endocrine, and microbiota conditions in autism spectrum disorder

Dr. Nicolás Loyacono^{a,b}, Lic. en Nutrición María L. Sanz^b, Dra. María D. Gerbi^{b,c},
Dr. Luis M. Martínez^b, Dra. en Química María L. Ferreira^b y Dr. Roberto Iermoli^{a,b}

RESUMEN

Los problemas médicos gastrointestinales, nutricionales, metabólicos, endocrinológicos y de microbiota en los pacientes pediátricos con diagnóstico de trastorno del espectro autista (TEA) son parte de los problemas médicos concomitantes al diagnóstico. La prevalencia alcanza a más del 91 % en el caso de los problemas gastrointestinales, hasta el 89 % para los nutricionales y metabólicos, más del 50 % de disfunción tiroidea y hasta el 100 % para los relacionados con la microbiota.

Es urgente actualizar la práctica médica para incluir la evaluación, testeo, diagnóstico y tratamiento de estos problemas médicos concomitantes al diagnóstico de TEA en la población pediátrica, adolescente y adulta. El tratamiento riguroso de dichos problemas genera cambios positivos en la calidad de vida y en la sintomatología bajo la cual el TEA se diagnostica en muchos casos. Debe basarse en evidencia científica de alta calidad, con control y cuidado médico adecuado.

Palabras clave: trastorno del espectro autista, enfermedades gastrointestinales, nutrición, microbiota, enfermedades del sistema endócrino.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e271>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e271>

- a. Hospital de Clínicas José de San Martín (HCJSM), Buenos Aires, R. Argentina.
- b. Equipo Trastorno del Espectro Autista-Enfoque Integrador (TEA-EI).
- c. Especialista en Pediatría, Hospital de Día, Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero de Bahía Blanca, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Nicolás Loyacono:
nicoloya@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses: La Dra. en Química María Luján Ferreira, madre de un joven al que le diagnosticaron trastorno del espectro autista en 2003, participó como asesora científica *ad honórem* del Hospital de Clínicas José de San Martín según la Resolución 3070/2015 del Directorio del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) desde el 1/6/2015 hasta el 30/6/2019.

Recibido: 4-7-2019
Aceptado: 17-12-2019

Cómo citar: Loyacono N, Sanz ML, Gerbi MD, Martínez LM, et al. Problemas gastrointestinales, nutricionales, endocrinológicos y de microbiota en el trastorno del espectro autista. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e271-e277.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del espectro autista (TEA) se diagnostican sobre la base de alteraciones en la conducta, la comunicación y la interacción recíproca e intereses restringidos. El Centro de Control de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) de EE. UU. reportó, en 2018, que 1 de 59 niños de 8 años

de ambos sexos en 11 sitios de seguimiento del CDC en 2014 tenía TEA.¹

En 2019, se sabe que se encuentran múltiples problemas médicos concomitantes (PMC) en las personas con este diagnóstico.² El modelo genético ve el TEA como síntomas de una encefalopatía estática de base genética prenatal. La neurodiversidad plantea el TEA como forma de ser, como otra manera de estar en el mundo. Esta revisión se enmarca en un nuevo modelo, que lo ve como el nombre dado a síntomas de una encefalopatía crónica, dinámica y sistémica: el enfoque integrador (EI).

Se propone analizar los PMC al diagnóstico (PMCD) de TEA considerando que los tratamientos de estos no deben llamarse *tratamientos del TEA*. Además, se denominará PMCD contribuyentes, causales o comórbidos a la sintomatología mediante la cual se diagnostica el TEA individual. La palabra *concomitantes* engloba todos esos roles. Hasta que no se trata (o tratan) adecuadamente, no se sabe si existe correlación o no entre el o los PMCD tratados y la sintomatología bajo la cual el TEA se diagnostica. Este proceso no es rápido, simple o directo. Requiere un análisis exhaustivo del médico experto a cargo, como así también capacitación y actualización continua y compromiso familiar.

METODOLOGÍA

Se consideraron revisiones, artículos clave o consensos publicados sobre problemas gastrointestinales,

nutricionales y endocrinológicos en el TEA. Se usaron los buscadores Pubmed, Science Direct y Medline. Se dio prioridad a las publicaciones en revistas internacionales con altos índices de impacto (período 2009-mayo de 2019). Se citaron algunas de años anteriores por su importancia. Los criterios de búsqueda incluyeron palabras clave en inglés con *autism* o *ASD* y *gastrointestinal*, *nutrition*, *microbiota*, *dysbiosis*, *endocrine*, *intestinal permeability* o *digestive enzymes*.

RESULTADOS

Se presentará, a continuación, el análisis de la literatura específica reciente en los problemas gastrointestinales, de microbiota, nutricionales y endocrinológicos en TEA.

Problemas gastrointestinales

Seis de los 11 pacientes de Kanner tenían alteraciones con la alimentación o con la dieta.³ Por décadas, los problemas gastrointestinales se consideraron alrededor del mundo como *parte del autismo*. En la Argentina, frente al diagnóstico de TEA, los problemas gastrointestinales no son tenidos en cuenta. Esta actitud debe ser revisada, como se ha reportado.⁴

En 2019, existen múltiples publicaciones que confirman innumerables reportes pasados y actuales de los padres sobre problemas gastrointestinales en TEA. A menudo, pueden relacionarse con conductas problemáticas, respuestas sensoriales alteradas, la desregulación del sueño y la conducta, depresión, ansiedad, agresión e irritabilidad.⁵⁻¹¹ El comportamiento de externalización y los síntomas de internalización asociados con problemas gastrointestinales son diferentes para distintas edades en los niños con TEA.¹² Un metaanálisis reciente confirmó una fuerte asociación entre los desórdenes gastrointestinales y el autismo.¹³ Están significativamente relacionados con TEA para los adultos.¹⁴

En los niños con TEA, se han descrito esofagitis, gastritis, duodenitis y colitis desde hace 20 años.¹⁵ Horvath, en 1999, alertaba que la esofagitis por reflujo y la malabsorción de disacáridos podían contribuir a los problemas conductuales de los pacientes no verbales con autismo. Horvath (2002)¹⁶ reportó problemas gastrointestinales en un 80,2 %, y Parracho (2005),¹⁷ en un 91,4 % de los niños con TEA. En la serie de Horvath, el 76 % de los niños con TEA presentaba permeabilidad intestinal, y el 85 %, alteraciones en la sulfatación hepática.¹⁶

La esofagitis por reflujo se ha encontrado en 25/36 (el 69 %); la gastritis crónica, en 15/36 (el 41,7 %), y la duodenitis crónica, en 25/36 (el 69 %).¹⁶ Parracho et al. reportaron que el 43 % de los pacientes con TEA tenían heces anormales.¹⁷

Kang et al. encontraron que 80 (el 49 %) de 164 pacientes con TEA tenía, al menos, 1 problema gastrointestinal.¹⁸ Hasta 3276 (el 52 %) de 6300 pacientes con TEA mostraron problemas gastrointestinales en el *Autism Treatment Network-Autism Speaks* (ATN-AS, EE. UU.).¹⁹ Schrieber et al., reportaron que el 61 % de los niños con TEA tenían síntomas gastrointestinales correlacionados con síntomas afectivos y conductuales.⁸ Furuta et al. presentaron un algoritmo para abordar la constipación en los niños con TEA.²⁰ Peters et al., reportaron que sus resultados sugerían que los clínicos debían evaluar por constipación y diarrea o síntomas relacionados a los niños con TEA que tenían síntomas rígido-compulsivos prominentes.¹¹ Ferguson et al., informaron que 221 (el 65 %) de 340 niños y adolescentes con TEA (2-18 años) mostraban constipación.¹²

La heterogeneidad encontrada en los resultados de tratamientos de PMCD se relaciona con el diseño de los estudios clínicos. Estos no han considerado PMCD adicionales a los gastrointestinales, que pueden afectar el progreso del tratamiento de un PMCD. Así, se ha estudiado el impacto de la dieta en múltiples publicaciones, pero no se han evaluado otros aspectos. El estado de la microbiota, deficiencias nutricionales, alteraciones endocrinológicas y problemas inmunes y autoinmunes pueden estar presentes y afectar los resultados de los estudios. Debe citarse la falta de análisis de laboratorio y las diferencias individuales en la presentación y sintomatología de problemas gastrointestinales en el TEA. Además, existen importantes dificultades para que el médico logre el diagnóstico de estos problemas (sobre todo, en los niños no verbales o con alteraciones en la integración sensorial).

Los hallazgos en TEA más importantes son permeabilidad intestinal aumentada,²¹ diarrea, constipación, reflujo gastroesofágico en todos los grados, alteraciones en las enzimas hepáticas, deficiencias enzimáticas digestivas y disbiosis intestinal. Esta puede incluir alteraciones en la flora bacteriana benigna e infecciones fúngicas, parasitarias y bacterianas.^{5,6,22,23} En muchos casos, estos problemas médicos coexisten con otros, como los mitocondriales, toxicológicos, inmunes y autoinmunes.⁴

De Magistris et al. encontraron permeabilidad intestinal en el 36,7 % de los pacientes con TEA versus el 4,8 % de los controles. Los problemas gastrointestinales estuvieron presentes en el 46,7 % de los niños con autismo: constipación (el 45,5 %), diarrea (el 34,1 %) y otros (diarrea / constipación alternantes, dolor abdominal, etc., en el 15,9 %). Se reportó que los hallazgos en los niños con TEA con síntomas gastrointestinales y colitis apoyaban la presencia de una enfermedad inflamatoria intestinal.²¹ Existe evidencia de alta calidad que indica que los niños más gravemente afectados en TEA son los que presentan síntomas gastrointestinales más graves. Gorrindo et al., confirmaron que la presencia de disfunción gastrointestinal no estaba asociada con distintos hábitos dietarios o el estado de la medicación. El reporte de los padres de las disfunciones gastrointestinales es altamente concordante con el diagnóstico clínico posterior.²³

Un trabajo de consenso²⁰ (igual a los 2 trabajos de consenso publicados en 2010 por Buie et al., en *Pediatrics*)^{22,25} recomendó que los proveedores de salud debían ser alertados sobre el hecho de que las manifestaciones gastrointestinales en los pacientes con TEA podían ser atípicas y evidentes solo como un cambio en el comportamiento, lo que presentaba un desafío significativo para ambos, padres y médicos. Esto puede incluir la aparición de autoagresión, irritabilidad, agresión o movimientos y posturas extrañas. Kang et al., mencionan que “los síntomas de la disfunción gastrointestinal estuvieron asociados con desórdenes del sueño e intolerancias alimentarias”.¹⁸

Lamentablemente, los problemas gastrointestinales (entre otros PMCD) no son considerados en forma rutinaria en evaluaciones de personas con diagnóstico de TEA. Esto refleja varios factores. La variabilidad en la prevalencia reportada de desórdenes gastrointestinales (en general, sin consideración de la presencia o no de PMCD adicionales) es un problema. Las controversias en relación con los síntomas gastrointestinales y las causas del autismo y la limitada capacidad verbal de muchos pacientes con TEA son otros. Debe considerarse la falta de reconocimiento de los médicos clínicos y médicos pediatras (y otros, como neurólogos y psiquiatras pediátricos) de las manifestaciones conductuales en las personas con TEA como indicadores de problemas gastrointestinales y otros. En general, se las ve como *manifestaciones del autismo*. Esto refleja actitudes relacionadas con

la formación en los modelos aplicados (genético, de la neurodiversidad o psicoanalítico).

Microbiota

Fattorusso et al. en 2019 confirman que la disbiosis ha sido ampliamente demostrada en TEA y enfatizan el rol de los probióticos.²⁶ Sanctuary et al. (2018) confirman que la combinación de ingestas de proteínas específicas, pobre digestión, integridad disminuida de la barrera intestinal y composición y función alteradas de la microbiota representan un patrón fenotípico en TEA.²⁷ Se ha publicado la relación entre el sistema inmune y el gastrointestinal.²⁸ Se reportó la presencia de múltiples concomitancias en distintos subgrupos de personas con diagnóstico de TEA y déficit de atención con hiperactividad.²⁹

Kushak et al. mostraron que la frecuencia de deficiencia de lactasa fue del 58 % en los niños menores de 5 años y del 65 % en los pacientes mayores con autismo.³⁰ Sin embargo, no se explora clínicamente por protocolo en la población infantil con diagnóstico de TEA. Williams et al. (2011) demostraron que la transcripción ileal de disacaridasas y transporte de hexosas eran deficientes en el autismo. El análisis metagenómico de las bacterias intestinales reveló disbiosis. Se encontró una disminución en Bacteroidetes, aumento en la relación de Firmicutes a Bacteroidetes e incrementos en Betaproteobacteria.³¹

Los estudios en los pacientes con TEA han revelado la presencia de bacterias anormales que no están presentes en los controles. Se ha encontrado translocación de especies bacterianas a partes del sistema gastrointestinal que no son huéspedes de esas bacterias en individuos sanos.^{17,31-33} Especies *desulfovibrio* fueron detectadas en pacientes con diagnóstico de TEA, pero no en controles.³⁴ Parracho et al.,¹⁷ reportaron que el 34,5 % de los niños con TEA y el 33,3 % de sus hermanos habían recibido más de 6 cursos de antibióticos, usualmente, para desórdenes del tracto respiratorio o infecciones de oído versus el 0 % de un grupo no relacionado control. En su grupo de pacientes con TEA (el 80,2 % con problemas gastrointestinales), el porcentaje alcanzaba el 54,5 %. Niehus et al., hallaron un uso mayor de antibióticos en el período de 0 a 2 años en 75 niños con TEA que luego recibieron diagnóstico de autismo en relación con los controles.³⁵

Las anomalías en la flora gastrointestinal en TEA se encuentran confirmadas.³⁶⁻³⁸ Wang et al., brindaron una revisión actualizada sobre

marcadores en relación con alteraciones de la flora bacteriana.³⁸ Kesli et al., publicaron evidencia sobre la infección por *Clostridia* en autismo. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el grupo con autismo de ácido 3-(3-hidroxi fenil)-3-hidroxipropiónico (HPPA) en orina, un metabolito de *Clostridia*.³⁹

Los cambios metabólicos/bioquímicos encontrados confirmaron anormalidades en la microbiota intestinal.^{40,41} Se encontraron toxinas bacterianas en la sangre y se correlacionaron con la gravedad de los síntomas del TEA.^{37,42} La endotoxemia resultaría de la presencia aumentada de bacterias patógenas más la permeabilidad intestinal incrementada. Un estudio reportó el 36,5 % de inmunoglobulina G (IgG) anti *Candida* en el plasma,⁴³ y otro, un 57,5 % de muestras de materia fecal de niños con TEA con presencia elevada de *Candida*.⁴⁴

La inflamación crónica e infecciones del tracto intestinal se asocian con un sistema inmune activado y con niveles incrementados de citoquinas proinflamatorias. Esto tiene efecto directo cerebral y repercute en la conducta, que incluye el aumento de la ansiedad, problemas con la motivación y con la socialización, el evitar situaciones nuevas y la adherencia a acciones rutinarias y repetitivas.⁴⁵⁻⁴⁷

Existe una nueva subárea, conocida como la *psicomicrobiótica*.⁴⁸ El sobrecrecimiento de bacterias y hongos patógenos (disbiosis), la fermentación anormal y la producción de ácidos orgánicos cortos se encuentran, muy a menudo, en el TEA. Las deficiencias enzimáticas de disacaridasas, la permeabilidad intestinal, las parasitosis, las alergias/intolerancias/sensibilidad a proteínas dietarias (como gluten, caseína y otras de la soja) o hidratos de carbono y otras alteraciones forman parte del cuadro de PMCD de TEA y sus efectos. Estos efectos están mediados a través del eje hipotalámico-pituitaria-adrenales, el sistema del nervio vago/sistema nervioso autónomo y la señalización de la serotonina, todos reportados anormales en el autismo.^{49,50}

La permeabilidad intestinal en TEA (o *leaky gut*), junto con el desbalance en la microbiota, ha sido analizada por Sajdel-Sulkowska et al.⁵¹ También se ha correlacionado con la disfunción mitocondrial en TEA.⁵² Esto se acompaña con reportes de permeabilidad incrementada de barrera hematocefálica como hallazgo distintivo del TEA.^{53,54}

Problemas nutricionales

Neggers reportó la importancia del ácido fólico (vitamina B9) y la vitamina D materna en el riesgo de autismo.⁵⁵ Por otra parte, los niveles séricos de vitamina D se midieron en 50 niños con autismo (de 5 a 12 años) y 30 controles. Un 40 % y un 48 % demostraron ser deficientes o insuficientes, respectivamente, en vitamina D.⁵⁶ Trivedi et al. demostraron como los péptidos derivados de gluten y caseína ricos en prolina modulaban el transporte de cisteína (clave en la síntesis del glutatión) en células epiteliales gastrointestinales y neuronales.⁵⁷ El tratamiento de alergias alimentarias, tomando en cuenta la dieta, se ha reportado en el marco de revisiones bibliográficas recientes, tanto para PMCD de TEA como en déficit de atención con hiperactividad.⁵⁸

Un estudio de casos y controles con 40 niños con TEA y 113 niños sanos de 6 a 10 años mostró que el 20 % tenía índices de masa corporal debajo del percentil 5 para niños de desarrollo típico.⁵⁹ Kawicka et al. (2013), en su revisión, plantearon que la terapia dietaria era insuficiente si se pretendía “tratar autismo”. El tratamiento nutricional trataba uno o varios PMCD de TEA debidamente diagnosticados cuyos resultados podían afectar o no la sintomatología del TEA. Los autores demostraron la necesidad de suplir en el caso de deficiencias comprobadas en ácidos grasos omega-3, vitaminas y minerales y probióticos para alteraciones en la flora intestinal, en combinación con intervenciones psicológicas y médicas.⁶⁰

Ali et al. (2011) reportaron altos valores de homocisteína y bajo folato y vitamina B12 en un total de 40 personas con TEA.⁶¹ Hamza et al. (2013) publicaron que el 54 % de 50 niños con autismo y el 58 % de sus madres eran deficientes en yodo. Esta deficiencia se correlacionó inversamente con la gravedad del TEA.⁶² Tres estudios encontraron niveles bajos de ácidos grasos esenciales y un cuarto no.⁶³⁻⁶⁶

Adams et al. (2011) mostraron que 55 niños con autismo, en relación con 44 controles, presentaban diferencias significativas, debido a la insuficiencia de vitaminas del complejo B, entre otras. Los autores encontraron estrés oxidativo incrementado, reducida capacidad para transporte de energía y alterada sulfatación y desintoxicación.⁶⁷

Pagan et al. estudiaron el nivel de serotonemia y de melatoninemia en un grupo de 278 pacientes con TEA, 506 parientes de primer grado y 416 controles sanos. Con el 40 % (el 35-46 %) de

los pacientes con TEA encontraron valores de serotonina superiores al percentilo 95 de los valores y en el 51 % (el 47-57 %) los valores de melatonina eran inferiores al percentilo 5 de los otros grupos.⁶⁸

Una revisión de 2013 sobre el estado nutricional y las preferencias alimentarias en TEA⁶⁰ estableció que, además de desarrollar obesidad, los pacientes con TEA demostraban riesgo de malnutrición debido a la ingesta inadecuada de energía de la dieta y a los problemas causados por la absorción inadecuada intestinal de nutrientes aparte de indigestión. Cualquier desviación de un estado nutricional normal (sobrepeso, obesidad, caquexia) en pacientes con TEA debería ser una señal para promover un tratamiento dietario.

Problemas endocrinológicos

Tareen et al. encontraron T3 baja con estrés oxidativo y disminución de la actividad D2 en TEA.⁶⁹ Sin embargo, los resultados de las medidas de hormonas tiroideas neonatales fueron normales para 78 pacientes.⁷⁰ Desoky et al. reportaron valores significativamente mayores de la hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone; TSH*, por sus siglas en inglés), con elevada expresión de CD5 y valores disminuidos de vitamina D en TEA.⁷¹ Se han reportado niveles significativamente más bajos de colesterol total en suero, cortisol y estradiol, así como dehidroepiandrosterona y testosterona libre mayores en varones con TEA.⁷² Los esteroides desregulados pueden afectar la ansiedad, generar perturbaciones en el sueño, déficits sensoriales y estereotipias.

Las personas con TEA tienen mayor prevalencia de problemas médicos, hasta 9 veces mayor mortalidad que la población típica, mayor utilización del sistema de salud y con mayores costos. Sin embargo, experimentan múltiples barreras en lograr el cuidado médico apropiado en EE. UU.⁷³ En la Argentina, la situación es similar. Esto debería revertirse. Existe bibliografía local que reporta algoritmos de evaluación de PMCD del TEA.⁴ Adams et al. en 2018 publicaron un estudio clínico aleatorizado, controlado, simple ciego de 12 meses de una intervención nutricional y dietética integral con 67 niños y adultos con TEA de 3 a 58 años. Se reportó un aumento en el coeficiente intelectual no verbal y en la comunicación, habilidades de la vida diaria y habilidades sociales. Se encontró una reducción en los comportamientos aberrantes, dificultades

sensoriales y síntomas gastrointestinales y del autismo.⁷⁴

Los genes encontrados asociados a TEA podrían aumentar la susceptibilidad para contraer PMCD extracerebrales. Se han encontrado correlaciones con el sistema inmune y distintas rutas metabólicas.² La literatura reciente insiste en la necesidad de evaluar, diagnosticar y tratar PMCD para optimizar la salud, el progreso y la calidad de vida en el marco de los apoyos necesarios para la sintomatología externa en TEA.^{4,75,76} Es importante recalcar que la prevalencia se ha reportado entre el 46 % y el 89 % para los problemas nutricionales,⁷⁷ más del 50 % para la disfunción tiroidea⁷⁸ y hasta el 100 % para las alteraciones en la microbiota.^{36,45,51,52}

Los profesionales de la salud deberían considerar la disfunción gastrointestinal (y otros PMCD) en todo paciente con TEA, pero, en particular, en aquellos que presentan movimientos o posturas extrañas, desórdenes del sueño, déficit de atención, hiperactividad, intolerancias o selectividad alimentarias, comportamientos asociables a reacciones adversas a los alimentos y comportamientos agresivos y autoagresivos.

CONCLUSIONES

Este artículo muestra parte de la base bibliográfica para la consideración personalizada de PMCD del TEA en los pacientes pediátricos, jóvenes y adultos. Expone la importancia del diagnóstico y tratamiento correcto de los PMCD, el tiempo necesario para brindar calidad de vida para el paciente y su familia, y enfatiza la necesidad de considerar los aportes de los padres en forma cuidadosa en cuanto a la historia clínica y de formar un equipo con la familia. Se debería brindar información actualizada a 2019 de alta calidad sobre PMCD del TEA, modelos avanzados de abordaje y la importancia del compromiso familiar con el tratamiento de los PMCD del TEA. ■

REFERENCIAS

1. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018; 67(6):1-23.
2. Tye C, Runicles AK, Whitehouse AJO, Alvares GA. Characterizing the Interplay Between Autism Spectrum Disorder and Comorbid Medical Conditions: An Integrative Review. *Front Psychiatry*. 2019; 9:751.
3. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943; 2:217-50.

4. Loyacono N, Ferreira ML, Iermoli R. Humanismo en medicina. El rol crucial del pediatra en el trastorno del espectro autista. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(3):195-7.
5. Holingue C, Newill C, Lee LC, Pasricha PJ, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Res*. 2018; 11(1):24-36.
6. Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44(5): 1117-27.
7. Chandler S, Carcani-Rathwell I, Charman T, Pickles A, et al. Parent-reported gastro-intestinal symptoms in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2013; 43(12):2737-47.
8. Mazefsky CA, Schreiber DR, Olino TM, Minshew NJ. The association between emotional and behavioral problems and gastrointestinal symptoms among children with high-functioning autism. *Autism*. 2014; 18(5):493-501.
9. Coury DL, Ashwood P, Fasano A, Fuchs G, et al. Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda. *Pediatrics*. 2012; 130(Suppl 2):S160-8.
10. Mazurek MO, Vasa RA, Kalb LG, Kanne SM, et al. Anxiety, sensory over-responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders. *J Abnorm Child Psychol*. 2013; 41(1):165-76.
11. Peters B, Williams KC, Gorrindo P, Rosenberg D, et al. Rigid-Compulsive Behaviors are Associated with Mixed Bowel Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44(6):1425-32.
12. Ferguson BJ, Dovgan K, Takahashi N, Beversdorf DQ. The Relationship Among Gastrointestinal Symptoms, Problem Behaviors, and Internalizing Symptoms in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*. 2019; 10:194.
13. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133(5):872-83.
14. Croen LA, Zerbo O, Qian Y, Massolo ML, et al. The health status of adults on the autism spectrum. *Autism*. 2015; 19(7):814-23.
15. Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyl A, Drachenberg C, et al. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr*. 1999; 135(5):559-63.
16. Horvath K, Perman JA. Autistic disorder and gastrointestinal disease. *Curr Opin Pediatr*. 2002; 14(5):583-7.
17. Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005; 54(Pt 10):987-91.
18. Kang V, Wagner GC, Ming X. Gastrointestinal dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Autism Res*. 2014; 7(4):501-6.
19. Perrin J. Autism spectrum disorder and comorbid conditions. In: Interagency Autism Coordinating Committee. Bethesda, Maryland: July 9, 2013. [Acceso: 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: https://iacc.hhs.gov/meetings/iacc-meetings/2013/full-committee-meeting/july9/slides_james_perrin_070913b.pdf.
20. Furuta GT, Williams K, Kooros K, Kaul A, et al. Management of Constipation in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2012; 130(Suppl 2):S98-105.
21. De Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51(4):418-24.
22. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ 3rd, Furuta GT, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*. 2010; 125(Suppl 1):S1-18.
23. Gorrindo P, Williams KC, Lee EB, Walker LS, et al. Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism Res*. 2012; 5(2):101-8.
24. Walker SJ, Fortunato J, Gonzalez LG, Krigsman A. Identification of unique gene expression profile in children with regressive autism spectrum disorder (ASD) and ileocolitis. *PLoS One*. 2013; 8(3):e58058.
25. Buie T, Fuchs GJ 3rd, Furuta GT, Kooros K, et al. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics*. 2010; 125(Suppl 1):S19-29.
26. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, Mencaroni E, et al. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2019; 11(3):E521.
27. Sanctuary MR, Kain JN, Angkustsiri K, German JB. Dietary Considerations in Autism Spectrum Disorders: The Potential Role of Protein Digestion and Microbial Putrefaction in the Gut-Brain Axis. *Front Nutr*. 2018; 5:40.
28. Rudzki L, Szulc A. "Immune Gate" of Psychopathology- The Role of Gut Derived Immune Activation in Major Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2018; 9:205.
29. Muskens JB, Velders FP, Staal WG. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 26(9):1093-103.
30. Kushak RI, Lauwers GY, Winter HS, Buie TM. Intestinal disaccharidase activity in patients with autism: effect of age, gender, and intestinal inflammation. *Autism*. 2013; 15(3):285-94.
31. Williams BL, Hornig M, Buie T, Bauman ML, et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One*. 2011; 6(9):e24585.
32. De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, et al. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One*. 2013; 8(10):e76993.
33. Ekiel A, Aptekorz M, Kazek B, Wiechula B, et al. Intestinal microflora of autistic children. *Med Dosw Mikrobiol*. 2010; 62(3):237-43.
34. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010; 16(4):444-53.
35. Niehus R, Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 2006; 27(2 Suppl):S120-7.
36. Cao X, Lin P, Jiang P, Li C. Characteristics of the gastrointestinal microbiome in children with autism spectrum disorder: a systematic review. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2013; 25(6):342-53.
37. Hsiao EY. Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2014; 22(2):104-11.
38. Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, et al. Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2013; 4(1):42.
39. Keçli R, Gökçen C, Buluç U, Terzi Y. Investigation of the relation between anaerobic bacteria genus *Clostridium* and late-onset autism etiology in children. *J Immunoassay Immunochem*. 2014; 35(1):101-9.
40. Ming X, Stein TP, Barnes V, Rhodes N, et al. Metabolic perturbation in autism spectrum disorders: A metabolomics study. *J Proteome Res*. 2012; 11(12):5856-62.
41. Yap IK, Angley M, Veselkov KA, Holmes E, et al. Urinary

- metabolic phenotyping differentiates children with autism from their unaffected siblings and age-matched controls. *J Proteome Res.* 2010; 9(6):2996-3004.
42. Emanuele E, Orsi P, Boso M, Broglia D, et al. Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci Lett.* 2010;471(3):162-5.
 43. Hughes HK, Ashwood P. Anti-Candida albicans IgG Antibodies in Children With Autism Spectrum Disorders. *Front Psychiatry.* 2018; 9:627.
 44. Iovene MR, Bombace F, Maresca R, Sapone A, et al. Intestinal Dysbiosis and Yeast Isolation in Stool of Subjects with Autism Spectrum Disorders. *Mycopathologia.* 2017; 182(3-4):349-63.
 45. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2010; 13(10):701-12.
 46. Goehler LE, Gaykema RP. Neural pathways mediating behavioral changes associated with immunological challenge. In: Siegel A, Zalcman S (eds.). *The Neuroimmunological Basis of Behavior and Mental Disorders.* New York: Springer; 2009. Págs.35-58.
 47. Goehler LE, Gaykema R, Opitz N, Reddaway R, et al. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: Early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun.* 2005; 19(4):334-44.
 48. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, et al. The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris).* 2015; 63(1):35-42.
 49. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(7):3047-52.
 50. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013; 36(5):305-12.
 51. Sajdel-Sulkowska EM, Zabielski R. Determinans of individual sensitivity of brain-gut axis and gut microbiome to environmental toxins; intrinsic and extrinsic components. In: Gut Microbiome and Brain-Gut Axis in Autism — Aberrant Development of Gut-Brain Communication and Reward Circuitry. Recent Advances in Autism Spectrum Disorders - 2013. [Acceso: 20 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-autism-spectrum-disorders-volume-i/gut-microbiome-and-brain-gut-axis-in-autism-aberrant-development-of-gut-brain-communication-and-rewa>.
 52. Macfabe D. Autism: metabolism, mitochondria, and the microbiome. *Glob Adv Health Med.* 2013; 2(6):52-66.
 53. Kealy J, Greene C, Campbell M. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders. *Neurosci Lett.* 2018; 30:133664.
 54. Fiorentino M, Sapone A, Senger S, Camhi SS, et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol Autism.* 2016; 7:49.
 55. Neggers YH. Increasing prevalence, changes in diagnostic criteria, and nutritional risk factors for autism spectrum disorders. *ISRN Nutr.* 2014; 2014:514026.
 56. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *J Neuroinflammation.* 2012; 9:201.
 57. Trivedi MS, Shah JS, Al-Mughairy S, Hodgson NW, et al. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences. *J Nutr Biochem.* 2014; 25(10):1011-8.
 58. De Theije CG, Bavelaar BM, Lopes da Silva S, Korte SM, et al. Food allergy and food-based therapies in neurodevelopmental disorders. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25(3):218-26.
 59. Bauset SM, Zazpe I, Sanchis AM, González AL, et al. Are there anthropometric differences between autistic and healthy children? *J Child Neurol.* 2013; 28(10):1226-32.
 60. Kawicka A, Regulska-Ilow B. How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2013; 64(1):1-12.
 61. Ali A, Waly MI, Al-Farsi YM, Essa MM, et al. Hyperhomocysteinemia among Omani autistic children: a case-control study. *Acta Biochim Pol.* 2011; 58(4):547-51.
 62. Hamza RT, Hewedi DH, Sallam MT. Iodine deficiency in Egyptian autistic children and their mothers: relation to disease severity. *Arch Med Res.* 2013; 44(7):555-61.
 63. Bell JG, MacKinlay EE, Dick JR, MacDonald DJ, et al. Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004; 71(4):201-4.
 64. Meguid NA, Atta HM, Gouda AS, Khalil RO. Role of polyunsaturated fatty acids in the management of Egyptian children with autism. *Clin Biochem.* 2008; 41(13):1044-8.
 65. Vancassel S, Durand G, Barthelemy C, Lejeune B, et al. Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2001; 65(1):1-7.
 66. Bu B, Ashwood P, Harvey D, King IB, et al. Fatty acid compositions of red blood cell phospholipids in children with autism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006; 74(4):215-21.
 67. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatr.* 2011; 11:111.
 68. Pagan C, Delorme R, Callebort J, Goubran-Botros H, et al. The serotonin-N-acetylserotonin-melatonin pathway as a biomarker for autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry.* 2014; 4:e479.
 69. Taren RS, Kamboj MK. Role of endocrine factors in autistic spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59(1):75-88.
 70. Yau VM, Lutsky M, Yoshida CK, Lasley B, et al. Prenatal and Neonatal Thyroid Stimulating Hormone Levels and Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* 2015; 45(3):719-30.
 71. Desoky T, Hassan MH, Fayed HM, Sakhr HM. Biochemical assessments of the thyroid profile, serum 25-hydroxycholecalciferol and cluster of differentiation 5 expression levels among children with autism. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13:2397-403.
 72. Hassan MH, Desoky T, Sakhr HM, Gabra RH, et al. Possible Metabolic Alterations among Autistic Male Children: Clinical and Biochemical Approaches. *J Mol Neurosci.* 2019; 67(2):204-16.
 73. Tregnago MK, Cheak-Zamora NC. Systematic review of disparities in health care for individuals with autism spectrum disorders in the United States. *Res Autism Spectr Disord.* 2012; 6(3):1023-31.
 74. Adams JB, Audhya T, Geis E, Gehn E, et al. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder-A Randomized, Controlled 12-Month Trial. *Nutrients.* 2018; 10(3):E369.
 75. Frye RE, Rossignol DA. Identification and Treatment of Pathophysiological Comorbidities of Autism Spectrum Disorder to Achieve Optimal Outcomes. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016; 10:43-56.
 76. Loyacono N, Ferreira ML, Iermoli RH. Trastornos del Espectro Autista. Enfoque Integrador: del arte de lo posible a la Investigación puesta en Práctica. Buenos Aires: Ediciones Globales; 2018.
 77. Ledford JR, Gast DL. Feeding Problems in Children With Autism Spectrum Disorders A Review. *Focus Autism Other Dev Disabl.* 2006; 21(3):153-66.
 78. Frye RE, Wynne R, Rose S, Slattery J, et al. Thyroid dysfunction in children with autism spectrum disorder is associated with folate receptor α autoimmune disorder. *J Neuroendocrinol.* 2017;29(3). doi: 10.1111/jne.12461.

Gastrointestinal, nutritional, endocrine, and microbiota conditions in autism spectrum disorder

Nicolás Loyacono, M.D.^{a,b}, María L. Sanz, B.S. in Nutrition^b, María D. Gerbi, M.D.^{b,c}, Luis M. Martínez, M.D.^b, María L. Ferreira, Ph.D. in Chemistry,^b and Roberto Iermoli, M.D.^{a,b}

ABSTRACT

Gastrointestinal, nutritional, metabolic, endocrine, and microbiota medical problems in pediatric patients diagnosed with autism spectrum disorder (ASD) are some of the coexisting medical conditions in ASD diagnosis. Their prevalence reaches more than 91 % for gastrointestinal problems, up to 89 % for nutritional and metabolic disorders, more than 50 % for thyroid dysfunction, and up to 100 % for microbiota-related conditions.

There is an urgency for medical practice to be updated and to include the assessment, testing, diagnosis, and treatment of these coexisting medical conditions in ASD diagnosis in the pediatric, adolescent, and adult population. A strict management of such conditions results in positive changes in the quality of life and symptoms based on which ASD is diagnosed many times. It should be based on high-quality scientific evidence with an adequate medical care and control.

Keywords: autism spectrum disorder, gastrointestinal disorders, nutrition, microbiota, endocrine system diseases.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e271>

- a. Hospital de Clínicas José de San Martín (HCJSM), Buenos Aires, Argentina.
- b. Autism Spectrum Disorder-Comprehensive Approach Team (Equipo Trastorno del Espectro Autista-Enfoque Integrador, TEA-EI).
- c. Specialist in Pediatrics, Day Hospital, Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero, Bahía Blanca, Argentina.

E-mail address:

Nicolás Loyacono, M.D.: nicoloya@hotmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

María Luján Ferreira, Ph.D. in Chemistry, is the mother of a boy diagnosed with autism spectrum disorder in 2003; she was an ad honorem scientific advisor for Hospital de Clínicas José de San Martín as per Resolution 3070/2015 by the National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET) from 6/1/2015 to 6/30/2019.

Received: 7-4-2019

Accepted: 12-17-2019

as a static encephalopathy with a genetic prenatal basis. Neurodiversity views ASD as a way of being, another form of inhabiting the world. This review falls within a new model that considers ASD as the name given to the set of symptoms of a chronic, dynamic, and systemic encephalopathy: the comprehensive approach (CA).

It proposes to analyze coexisting medical conditions to ASD diagnosis considering that their management should not be referred to as “ASD treatments.” In addition, coexisting medical conditions to ASD diagnosis are classified as contributing to, causing or comorbidities of symptoms based on which individual ASD is diagnosed. The term *coexisting* encompasses all these roles. Until they are adequately managed, it will not be possible to establish whether there is a correlation or not between managed coexisting medical conditions in ASD diagnosis and the symptoms based on which ASD was diagnosed. This process is neither fast nor simple or direct. It requires a thorough analysis by the expert physician treating the patient, as well as ongoing training and updating and family involvement.

METHODOLOGY

Published reviews, key articles, and consensus on gastrointestinal, nutritional, and endocrine conditions in ASD were reviewed. The search was done using Pubmed, Science Direct, and Medline. Priority was given to papers published in high impact international journals (2009-May 2019 period). Some earlier publications were also quoted given their relevance. Search criteria included the following key words:

INTRODUCTION

Autism spectrum disorders (ASDs) are diagnosed based on behavior, communication, and reciprocal interaction alterations and limited interests. The United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reported, in 2018, that 1 in every 59 children (both males and females) aged 8 years from 11 sites under CDC follow-up in 2014 had ASD.¹

Now in 2019, we know that people with ASD have multiple coexisting medical conditions (CMCs).² The genetic model characterizes ASD

To cite: Loyacono N, Sanz ML, Gerbi MD, Martínez LM, et al. Gastrointestinal, nutritional, endocrine, and microbiota conditions in autism spectrum disorder. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e271-e277.

autism or ASD and gastrointestinal, nutrition, microbiota, dysbiosis, endocrine, intestinal permeability or digestive enzymes.

RESULTS

Below we include an analysis of recent, specific bibliography about gastrointestinal, microbiota, nutritional, and endocrine conditions in ASD.

Gastrointestinal conditions

Six of Kanner's 11 patients had eating disorders or dietary alterations.³ For decades, gastrointestinal conditions were considered *a part of autism* worldwide. In Argentina, when ASD is diagnosed, gastrointestinal conditions are not taken into account. Such attitude should be reviewed, as reported before.⁴

In 2019, there are multiple published articles confirming countless past and present parental reports of gastrointestinal conditions in ASD. These are often related to problem behaviors, altered sensory responses, sleep and behavioral dysregulation, depression, anxiety, aggression, and irritability.⁵⁻¹¹ Externalizing behaviors and internalizing symptoms associated with gastrointestinal conditions vary among the different age groups of children with ASD.¹² A recent meta-analysis confirmed the strong association between gastrointestinal disorders and autism.¹³ They are significantly related to ASD in the adult population.¹⁴

Esophagitis, gastritis, duodenitis and colitis have been described in children with ASD for 20 years.¹⁵ In 1999, Horvath warned that reflux esophagitis and disaccharide malabsorption may contribute to problem behaviors in non-verbal patients with autism. Horvath (2002)¹⁶ reported gastrointestinal conditions in 80.2 % of children with ASD; while Parracho (2005),¹⁷ in 91.4 %. In Horvath's series, 76 % of children with ASD had intestinal permeability and 85 %, hepatic sulfation alterations.¹⁶ Reflux esophagitis was found in 25/36 patients (69 %); chronic gastritis, in 15/36 (41.7 %); and chronic duodenitis, in 25/36 (69 %).¹⁶ Parracho et al. reported that 43 % of patients with ASD had abnormal stools.¹⁷

Kang et al. found that 80/164 patients with ASD (49 %) had at least one gastrointestinal condition.¹⁸ Up to 3276/6300 patients with ASD (52 %) showed gastrointestinal conditions in the Autism Speaks Autism Treatment Network (US AS ATN).¹⁹ Schrieber et al., reported that 61 % of children with ASD had gastrointestinal

symptoms that correlated to affective and behavioral symptoms.⁸ Furuta et al. proposed an algorithm for the management of constipation in children with ASD.²⁰ According to the results by Peters et al., clinicians had to assess constipation and diarrhea or related symptoms in children with ASD who had prominent rigid-compulsive symptoms.¹¹ Ferguson et al. reported that, out of 340 children and adolescents with ASD aged 2-18 years, 221 (65 %) had constipation.¹²

The management of coexisting medical conditions to ASD diagnosis has been heterogeneous, which is the result of clinical study designs. Those studies have not considered coexisting medical conditions in ASD diagnosis other than gastrointestinal problems, which may affect the course of treatment of a coexisting medical condition in ASD diagnosis. Thus, the impact of diet has been analyzed in multiple articles, but other aspects have not been assessed. Microbiota status, nutritional deficiencies, endocrine disorders, and immune and autoimmune conditions may be present and affect study outcomes. The lack of lab tests and individual differences in gastrointestinal symptom onset in ASD should be taken into consideration. Physicians also have major difficulties to diagnose these conditions (especially in non-verbal children or those with altered sensory integration).

The most important findings in ASD include increased intestinal permeability,²¹ diarrhea, constipation, gastroesophageal reflux (all grades), liver enzymes alterations, digestive enzymes deficiency and intestinal dysbiosis. The latter may include benign bacterial flora alterations and fungal, parasitic, and bacterial infections.^{5,6,22,23} Many times, these medical conditions coexist with mitochondrial, toxicological, immune, and autoimmune diseases.⁴

De Magistris et al., found intestinal permeability in 36.7 % of patients with ASD compared to 4.8 % of controls. Gastrointestinal conditions were present in 46.7 % of children with autism: constipation (45.5 %), diarrhea (34.1 %), and others like alternating diarrhea/constipation, abdominal pain, etc. (15.9 %). It has been reported that children with ASD and gastrointestinal symptoms and colitis supported the presence of a type of inflammatory bowel disease.²¹ There is high-quality evidence indicating that children with more severe forms of ASD develop the most severe gastrointestinal symptoms. Gorrindo et al., confirmed that the presence of gastrointestinal

dysfunction was not associated with different dietary habits or medication status. Parental reports of gastrointestinal dysfunction are highly consistent with the subsequent clinical diagnosis.²³

A consensus study²⁰ (like the two consensus studies published by Buie et al., in *Pediatrics* in 2010)^{22,25} recommended that health care providers should be warned of the fact that gastrointestinal symptoms in patients with ASD could be atypical and evident only as a change in behavior, which represents a significant challenge for both parents and physicians. This may include the onset of self-harm, irritability, aggression or strange movements and postures. Kang et al. mentioned that gastrointestinal dysfunction symptoms were associated with sleep disorders and food intolerance.¹⁸

Unfortunately, gastrointestinal conditions (among other coexisting medical conditions in ASD diagnosis) are not part of the routine assessment of people diagnosed with ASD. This is a reflection of several factors. The variability in the reported prevalence of gastrointestinal disorders (in general, not considering the presence or absence of additional coexisting medical conditions to ASD diagnosis) is a problem. The controversy related to gastrointestinal symptoms and the causes of autism, and the limited verbal ability of many patients with ASD are others. It is worth taking into account that clinicians and pediatricians (and also pediatric neurologists and psychiatrists, for example) are unaware that behavioral manifestations in people with ASD are indicators of gastrointestinal and other medical conditions. In general, they are considered, *autism manifestations*. This reflects attitudes that are the result of the training received in the different implemented models (genetic, neurodiverse or psychoanalytic).

Microbiota

In 2019, Fattorusso et al., confirmed that dysbiosis has been widely demonstrated in ASD and underlined the role of probiotics.²⁶ Sanctuary et al. (2018) confirmed that the combination of specific protein intakes, poor digestion, reduced intestinal barrier integrity, and an altered microbiota composition and function accounts for the phenotypic pattern of ASD.²⁷ The relation between the immune and gastrointestinal systems has been described.²⁸ There are reports of the presence of multiple concurrent conditions in different subgroups of people diagnosed with ASD and attention deficit hyperactivity disorder.²⁹

Kushak et al., demonstrated that the frequency of lactase deficiency was 58 % in children younger than 5 years and 65 % in older patients with autism.³⁰ However, there is no protocol for a clinical exploration in the pediatric population with ASD. Williams et al. (2011) showed that ileal transcripts encoding disaccharidases and hexose transporters were deficient in autism. Dysbiosis was revealed through a metagenomic analysis of gut bacteria. A reduction was observed in *Bacteroidetes*, whereas *Betaproteobacteria* and the *Firmicutes* to *Bacteroidetes* ratio increased.³¹

Tests done in patients with ASD have shown the presence of abnormal bacteria that were not present in controls. In healthy individuals, a translocation of bacterial species to portions of the gastrointestinal system that are not usually hosts of these bacteria has been observed.^{17,31-33} *Desulfovibrio* species were detected in patients diagnosed with ASD, but not in the controls.³⁴ Parracho et al.,¹⁷ reported that 34.5 % of children with ASD and 33.3 % of their siblings had received more than 6 antibiotic courses, usually for respiratory tract disorders or ear infections, compared to 0 % in the control, unrelated group. In their group of patients with ASD (80.2 % with gastrointestinal conditions), this percentage reached 54.5 %. Niehus et al., found a higher antibiotic use in the 0-2 year-old period in 75 children with ASD who were then diagnosed with autism, compared to controls.³⁵

Gut flora abnormalities in ASD have been confirmed.³⁶⁻³⁸ Wang et al., presented an updated review about markers in relation to bacterial flora alterations.³⁸ Kesli et al., published evidence on *Clostridia* infection in autism. A statistically significant difference was observed in the autism group in terms of urinary excretion of a 3-(3-hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic acid (HHPA), a *Clostridia* metabolite.³⁹

Observed metabolic/biochemical changes confirmed gut microbiota abnormalities.^{40,41} Bacterial toxins were found in the blood and correlated to the severity of ASD symptoms.^{37,42} Endotoxemia would result from the higher presence of pathogenic bacteria, together with an increased intestinal permeability. A study reported 36.5 % anti-*Candida* immunoglobulin G (IgG) in plasma;⁴³ another study observed a high presence of *Candida* in the stool samples of 57.5 % of children with ASD.⁴⁴

Chronic inflammation and gastrointestinal tract infection are associated with an activated immune system and increased proinflammatory

cytokine levels. This has a direct brain effect and impacts on behavior, including increased anxiety, motivation and socialization problems, avoidance of new situations, and adherence to routine, repetitive tasks.⁴⁵⁻⁴⁷

There is a new sub-area known as *psychomicrobiotic*.⁴⁸ Pathogenic bacterial and fungal overgrowth (dysbiosis), abnormal fermentation, and the production of short-chain organic acids are very often found in ASD. Disaccharidase enzyme deficiencies, intestinal permeability, parasitic infections, carbohydrate or dietary protein allergies/intolerance/sensitivity (e.g., gluten, casein, and other soy proteins) and other alterations are part of the coexisting medical conditions in ASD diagnosis and their effects. These effects are mediated by the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the autonomic nervous system/vagus nerve system, and serotonin signaling, all reported as abnormal in autism.^{49,50}

Intestinal permeability (or leaky gut) in ASD, together with microbiota imbalance, has been analyzed by Sajdel-Sulkowska et al.⁵¹ It has also been related to mitochondrial dysfunction in ASD.⁵² This is accompanied by increased blood-brain barrier permeability as a distinctive finding in ASD.^{53,54}

Nutritional conditions

Neggers reported on the importance of maternal folic acid (vitamin B9) and vitamin D in the risk for autism.⁵⁵ On the other side, vitamin D serum levels were measured in 50 autistic children (aged 5-12 years) and 30 controls. Deficient and insufficient vitamin D levels were found in 40 % and 48 %, respectively.⁵⁶ Trivedi et al., demonstrated how proline-rich gluten- and casein-derived peptides modulated cysteine transport (key in glutathione synthesis) in gastrointestinal and neural epithelial cells.⁵⁷ The management of food allergies, also considering diet, has been reported in recent bibliographic reviews, both for coexisting medical conditions in ASD diagnosis and attention deficit hyperactivity disorder.⁵⁸

A case-control study with 40 children with ASD and 113 healthy children aged 6-10 years showed that 20 % had a body mass index below the 5th percentile for children with a typical development.⁵⁹ In their review, Kawicka et al. (2013) proposed that diet therapy was not enough for the "treatment of autism." Nutritional management targeted one or several duly diagnosed coexisting medical conditions in

ASD, and its results may affect ASD symptoms or not. The authors demonstrated the need for supplementation in the case of confirmed deficiencies of omega-3 fatty acids, vitamins, minerals, and probiotics for gut flora alterations, combined with psychological and medical interventions.⁶⁰

Ali et al. (2011) reported high homocysteine levels and low folate and vitamin B12 values in a total of 40 people with ASD.⁶¹ Hamza et al. (2013) published that 54 % of 50 children with autism and 58 % of their mothers had iodine deficiency. This deficiency correlated negatively with ASD severity.⁶² Three studies found low essential fatty acid levels, whereas a fourth study did not.⁶³⁻⁶⁶

Adams et al. (2011) demonstrated that 55 children with autism, compared to 44 controls, had significant deficiencies due to insufficient B-complex vitamins, among others. The authors observed increased oxidative stress, reduced energy transport, and altered sulfation and detoxification.⁶⁷

Pagan et al., studied serotonin and melatonin blood levels in a group of 278 patients with ASD, 506 first-degree relatives, and 416 healthy controls. Among ASD patients, 40 % (35-46 %) had serotonin levels above the 95th percentile and 51 % (47-57 %) had melatonin levels below the 5th percentile, compared to the other groups.⁶⁸

A 2013 review on nutritional status and food preferences in ASD⁶⁰ established that, besides obesity, patients with ASD have a risk for malnutrition due to an inadequate dietary energy intake and the problems caused by a poor intestinal nutrient absorption, in addition to indigestion. Any deviation from a normal nutritional status (overweight, obesity, emaciation) in patients with ASD should serve as a warning to promote dietary management.

Endocrine conditions

Tareen et al., found low T3 levels with oxidative stress and reduced D2 activity in ASD.⁶⁹ However, neonatal thyroid hormone measurements were normal in 78 patients.⁷⁰ Desoky et al., reported significantly higher thyroid-stimulating hormone (TSH) levels, a high CD5 expression, and reduced vitamin D levels in ASD.⁷¹ Significantly lower total serum cholesterol, cortisol, and estradiol levels and higher free testosterone and dehydroepiandrosterone levels have been reported in males with ASD.⁷² Steroid dysregulation may affect anxiety, sleep disorders, sensory deficits, and stereotypies.

People with ASD have a higher prevalence of medical conditions, a mortality rate up to 9 times higher than the typical population, a greater health system use and higher costs. However, they experience multiple barriers to an adequate access to medical care in the USA.⁷³ In Argentina, the situation is similar. And, this must be reversed. The local bibliography includes algorithms for the assessment of coexisting medical conditions in ASD diagnosis.⁴ Adams et al., published, in 2018, a randomized, controlled, 12-month, single-blind clinical trial with a comprehensive nutritional and dietary intervention in 67 children and adults with ASD aged 3-58 years. The study reported an increased non-verbal intelligence quotient and communication, daily living skills, and social skills. Aberrant behaviors, sensory difficulties, and gastrointestinal and autism symptoms have been found to be reduced.⁷⁴

ASD-associated genes may increase the susceptibility to develop extra-cerebral coexisting medical conditions in ASD diagnosis. Correlations between the immune system and different metabolic pathways have been described.² The recent bibliography insists on assessing, diagnosing, and managing coexisting medical conditions in ASD diagnosis to promote health, progression, and quality of life in the setting of the necessary support for symptoms external to ASD.^{4,75,76} It is worth noting that the prevalence of nutritional conditions has been reported to be 46 %-89 %, ⁷⁷ more than 50 % for thyroid dysfunction,⁷⁸ and up to 100 % for microbiota alterations.^{36,45,51,52}

Health care providers should consider gastrointestinal dysfunction (and other coexisting medical conditions in ASD diagnosis) in every patient with ASD, but specifically in those with strange movements or postures, sleep disorders, attention deficit, hyperactivity, food intolerance or selectivity, behaviors associated with food adverse reactions, and aggressive and self-harming behaviors.

CONCLUSIONS

In this article, we include part of the basic bibliography to be considered in the individual management of coexisting medical conditions in ASD diagnosis in the pediatric, adolescent, and adult population. It describes the importance of an adequate diagnosis and management of coexisting medical conditions in ASD diagnosis and the time necessary to provide a good quality of life for patients and their families, and

underlines the need to carefully consider parents' contributions in relation to patients' medical history and team with the family. High-quality information, updated to 2019, should be provided in relation to coexisting medical conditions in ASD diagnosis, advanced approach models, and the relevance of family involvement in the management of coexisting medical conditions in ASD diagnosis. ■

REFERENCES

1. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018; 67(6):1-23.
2. Tye C, Runicles AK, Whitehouse AJO, Alvares GA. Characterizing the Interplay Between Autism Spectrum Disorder and Comorbid Medical Conditions: An Integrative Review. *Front Psychiatry*. 2019; 9:751.
3. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943; 2:217-50.
4. Loyacono N, Ferreira ML, Iermoli R. Humanismo en medicina. El rol crucial del pediatra en el trastorno del espectro autista. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(3):195-7.
5. Holingue C, Newill C, Lee LC, Pasricha PJ, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Res*. 2018; 11(1):24-36.
6. Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44(5): 1117-27.
7. Chandler S, Carcani-Rathwell I, Charman T, Pickles A, et al. Parent-reported gastro-intestinal symptoms in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2013; 43(12):2737-47.
8. Mazefsky CA, Schreiber DR, Olinio TM, Minshew NJ. The association between emotional and behavioral problems and gastrointestinal symptoms among children with high-functioning autism. *Autism*. 2014; 18(5):493-501.
9. Coury DL, Ashwood P, Fasano A, Fuchs G, et al. Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda. *Pediatrics*. 2012; 130(Suppl 2):S160-8.
10. Mazurek MO, Vasa RA, Kalb LG, Kanne SM, et al. Anxiety, sensory over-responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders. *J Abnorm Child Psychol*. 2013; 41(1):165-76.
11. Peters B, Williams KC, Gorrindo P, Rosenberg D, et al. Rigid-Compulsive Behaviors are Associated with Mixed Bowel Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44(6):1425-32.
12. Ferguson BJ, Dovgan K, Takahashi N, Beversdorf DQ. The Relationship Among Gastrointestinal Symptoms, Problem Behaviors, and Internalizing Symptoms in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*. 2019; 10:194.
13. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133(5):872-83.
14. Croen LA, Zerbo O, Qian Y, Massolo ML, et al. The health status of adults on the autism spectrum. *Autism*. 2015; 19(7):814-23.

15. Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyan A, Drachenberg C, et al. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr*. 1999; 135(5):559-63.
16. Horvath K, Perman JA. Autistic disorder and gastrointestinal disease. *Curr Opin Pediatr*. 2002; 14(5):583-7.
17. Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005; 54(Pt 10):987-91.
18. Kang V, Wagner GC, Ming X. Gastrointestinal dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Autism Res*. 2014; 7(4):501-6.
19. Perrin J. Autism spectrum disorder and comorbid conditions. In: Interagency Autism Coordinating Committee. Bethesda, Maryland: July 9, 2013. [Accessed on: December 26th, 2019]. Available at: https://iacc.hhs.gov/meetings/iacc-meetings/2013/full-committee-meeting/july9/slides_james_perrin_070913b.pdf.
20. Furuta GT, Williams K, Kooros K, Kaul A, et al. Management of Constipation in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2012; 130(Suppl 2):S98-105.
21. De Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51(4):418-24.
22. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ 3rd, Furuta GT, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*. 2010; 125(Suppl 1):S1-8.
23. Gorrindo P, Williams KC, Lee EB, Walker LS, et al. Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism Res*. 2012; 5(2):101-8.
24. Walker SJ, Fortunato J, Gonzalez LG, Krigsman A. Identification of unique gene expression profile in children with regressive autism spectrum disorder (ASD) and ileocolitis. *PLoS One*. 2013; 8(3):e58058.
25. Buie T, Fuchs GJ 3rd, Furuta GT, Kooros K, et al. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics*. 2010; 125(Suppl 1):S19-29.
26. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, Mencaroni E, et al. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2019; 11(3):E521.
27. Sanctuary MR, Kain JN, Angkustsiri K, German JB. Dietary Considerations in Autism Spectrum Disorders: The Potential Role of Protein Digestion and Microbial Putrefaction in the Gut-Brain Axis. *Front Nutr*. 2018; 5:40.
28. Rudzki L, Szulc A. "Immune Gate" of Psychopathology- The Role of Gut Derived Immune Activation in Major Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2018; 9:205.
29. Muskens JB, Velders FP, Staal WG. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 26(9):1093-103.
30. Kushak RI, Lauwers GY, Winter HS, Buie TM. Intestinal disaccharidase activity in patients with autism: effect of age, gender, and intestinal inflammation. *Autism*. 2013; 15(3):285-94.
31. Williams BL, Hornig M, Buie T, Bauman ML, et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One*. 2011; 6(9):e24585.
32. De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, et al. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One*. 2013; 8(10):e76993.
33. Ekiel A, Aptekorz M, Kazek B, Wiechula B, et al. Intestinal microflora of autistic children. *Med Dosw Mikrobiol*. 2010; 62(3):237-43.
34. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010; 16(4):444-53.
35. Niehus R, Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 2006; 27(2 Suppl):S120-7.
36. Cao X, Lin P, Jiang P, Li C. Characteristics of the gastrointestinal microbiome in children with autism spectrum disorder: a systematic review. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2013; 25(6):342-53.
37. Hsiao EY. Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2014; 22(2):104-11.
38. Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, et al. Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2013; 4(1):42.
39. Keşli R, Gökçen C, Buluç U, Terzi Y. Investigation of the relation between anaerobic bacteria genus clostridium and late-onset autism etiology in children. *J Immunoassay Immunochem*. 2014; 35(1):101-9.
40. Ming X, Stein TP, Barnes V, Rhodes N, et al. Metabolic perturbation in autism spectrum disorders: A metabolomics study. *J Proteome Res*. 2012; 11(12):5856-62.
41. Yap IK, Anglely M, Veselkov KA, Holmes E, et al. Urinary metabolic phenotyping differentiates children with autism from their unaffected siblings and age-matched controls. *J Proteome Res*. 2010; 9(6):2996-3004.
42. Emanuele E, Orsi P, Boso M, Broglia D, et al. Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci Lett*. 2010; 471(3):162-5.
43. Hughes HK, Ashwood P. Anti-Candida albicans IgG Antibodies in Children With Autism Spectrum Disorders. *Front Psychiatry*. 2018; 9:627.
44. Iovene MR, Bombace F, Maresca R, Sapone A, et al. Intestinal Dysbiosis and Yeast Isolation in Stool of Subjects with Autism Spectrum Disorders. *Mycopathologia*. 2017; 182(3-4):349-63.
45. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2010; 13(10):701-12.
46. Goehler LE, Gaykema RP. Neural pathways mediating behavioral changes associated with immunological challenge. In: Siegel A, Zalcman S (eds.). *The Neuroimmunological Basis of Behavior and Mental Disorders*. New York: Springer; 2009. Pages 35-58.
47. Goehler LE, Gaykema R, Opitz N, Reddaway R, et al. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: Early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun*. 2005; 19(4):334-44.
48. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, et al. The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris)*. 2015; 63(1):35-42.
49. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(7):3047-52.
50. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013; 36(5):305-12.
51. Sajdel-Sulkowska EM, Zabielski R. Determinants of individual sensitivity of brain-gut axis and gut microbiome to environmental toxins; intrinsic and extrinsic components. In: Gut Microbiome and Brain-Gut Axis in Autism — Aberrant Development of Gut-Brain Communication and Reward Circuitry. Recent Advances in Autism Spectrum Disorders - 2013. [Accessed on: December 20th, 2019].

- Available at: <https://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-autism-spectrum-disorders-volume-i/gut-microbiome-and-brain-gut-axis-in-autism-aberrant-development-of-gut-brain-communication-and-rewa>.
52. Macfabe D. Autism: metabolism, mitochondria, and the microbiome. *Glob Adv Health Med*. 2013; 2(6):52-66.
 53. Kealy J, Greene C, Campbell M. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders. *Neurosci Lett*. 2018; 30:133664.
 54. Fiorentino M, Sapone A, Senger S, Camhi SS, et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 2016; 7:49 AM.
 55. Neggers YH. Increasing prevalence, changes in diagnostic criteria, and nutritional risk factors for autism spectrum disorders. *ISRN Nutr*. 2014; 2014:514026.
 56. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *J Neuroinflammation*. 2012; 9:201.
 57. Trivedi MS, Shah JS, Al-Mughairy S, Hodgson NW, et al. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences. *J Nutr Biochem*. 2014; 25(10):1011-8.
 58. De Theije CG, Bavelaar BM, Lopes da Silva S, Korte SM, et al. Food allergy and food-based therapies in neurodevelopmental disorders. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25(3):218-26.
 59. Bauset SM, Zazpe I, Sanchis AM, González AL, et al. Are there anthropometric differences between autistic and healthy children? *J Child Neurol*. 2013; 28(10):1226-32.
 60. Kawicka A, Regulska-Ilow B. How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2013; 64(1):1-12.
 61. Ali A, Waly MI, Al-Farsi YM, Essa MM, et al. Hyperhomocysteinemia among Omani autistic children: a case-control study. *Acta Biochim Pol*. 2011; 58(4):547-51.
 62. Hamza RT, Hewedi DH, Sallam MT. Iodine deficiency in Egyptian autistic children and their mothers: relation to disease severity. *Arch Med Res*. 2013; 44(7):555-61.
 63. Bell JG, MacKinlay EE, Dick JR, MacDonald DJ, et al. Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 71(4):201-4.
 64. Meguid NA, Atta HM, Gouda AS, Khalil RO. Role of polyunsaturated fatty acids in the management of Egyptian children with autism. *Clin Biochem*. 2008; 41(13):1044-8.
 65. Vancassel S, Durand G, Barthelemy C, Lejeune B, et al. Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2001; 65(1):1-7.
 66. Bu B, Ashwood P, Harvey D, King IB, et al. Fatty acid compositions of red blood cell phospholipids in children with autism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006; 74(4):215-21.
 67. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatr*. 2011; 11:111.
 68. Pagan C, Delorme R, Callebort J, Goubran-Botros H, et al. The serotonin-N-acetylserotonin-melatonin pathway as a biomarker for autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry*. 2014; 4:e479.
 69. Tareen RS, Kamboj MK. Role of endocrine factors in autistic spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2012; 59(1):75-88.
 70. Yau VM, Lutsky M, Yoshida CK, Lasley B, et al. Prenatal and Neonatal Thyroid Stimulating Hormone Levels and Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45(3):719-30.
 71. Desoky T, Hassan MH, Fayed HM, Sakhr HM. Biochemical assessments of thyroid profile, serum 25-hydroxycholecalciferol and cluster of differentiation 5 expression levels among children with autism. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 13:2397-403.
 72. Hassan MH, Desoky T, Sakhr HM, Gabra RH, et al. Possible Metabolic Alterations among Autistic Male Children: Clinical and Biochemical Approaches. *J Mol Neurosci*. 2019; 67(2):204-16.
 73. Tregnago MK, Cheak-Zamora NC. Systematic review of disparities in health care for individuals with autism spectrum disorders in the United States. *Res Autism Spectr Disord*. 2012; 6(3):1023-31.
 74. Adams JB, Audhya T, Geis E, Gehn E, et al. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder-A Randomized, Controlled 12-Month Trial. *Nutrients*. 2018; 10(3):E369.
 75. Frye RE, Rossignol DA. Identification and Treatment of Pathophysiological Comorbidities of Autism Spectrum Disorder to Achieve Optimal Outcomes. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016; 10:43-56.
 76. Loyacono N, Ferreira ML, Iermoli RH. Trastornos del Espectro Autista. Enfoque Integrador: del arte de lo posible a la Investigación puesta en Práctica. Buenos Aires: Ediciones Globales; 2018.
 77. Ledford JR, Gast DL. Feeding Problems in Children With Autism Spectrum Disorders A Review. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 2006; 21(3):153-66..
 78. Frye RE, Wynne R, Rose S, Slattery J, et al. Thyroid dysfunction in children with autism spectrum disorder is associated with folate receptor α autoimmune disorder. *J Neuroendocrinol*. 2017;29(3). doi: 10.1111/jne.12461.

Síndrome de Cushing exógeno por interacción medicamentosa de ritonavir y fluticasona inhalada. Reporte de tres casos pediátricos

Exogenous Cushing syndrome due to drug interaction of ritonavir and inhaled fluticasone. Report of three pediatric cases

Dra. Lidia E. Torrado^a, Dra. Analía Freire^b, Dra. Mayra Martínez^a, Dra. Ana Vieites^b, Dr. Ignacio Bergadá^b, Dr. Eduardo L. López^a y Dra. Aurelia A. Fallo^a

RESUMEN

El incremento de la expectativa de vida con el advenimiento de la terapia antirretroviral de alta eficacia plantea desafíos en cuanto a la toxicidad e interacciones medicamentosas. El síndrome de Cushing exógeno por interacción entre ritonavir y fluticasona inhalada en niños con diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia humana y patología pulmonar crónica es infrecuente. Hasta el momento, hay 20 casos reportados. Se describen 3 casos pediátricos con diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia humana y patología pulmonar crónica que presentaron síndrome de Cushing exógeno con fluticasona inhalada en dosis habituales por la interacción medicamentosa entre esta y ritonavir. Los pacientes resolvieron el cuadro clínico luego de 2-4 meses de suspensión de la fluticasona y permanecieron asintomáticos en el seguimiento. **Palabras clave:** ritonavir, fluticasona, síndrome de Cushing, VIH.

ABSTRACT

The increase in life expectancy with the advent of highly effective antiretroviral therapy poses challenges in terms of toxicity and drug interactions. Exogenous Cushing syndrome by interaction between ritonavir and inhaled fluticasone in children diagnosed with human immunodeficiency virus infection and chronic pulmonary pathology is rare. So far, there are 20 cases reported. Three pediatric cases are reported, with a diagnosis of human immunodeficiency virus infection and chronic pulmonary pathology who presented exogenous Cushing syndrome with inhaled fluticasone at usual doses due to drug interaction between it and ritonavir. The patients resolved the clinical

picture after 2-4 months of fluticasone suspension and remain asymptomatic in the follow-up.

Key words: ritonavir, fluticasone, Cushing syndrome, HIV.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e278>

Cómo citar: Torrado LE, Freire A, Martínez M, Vieites A, et al. Síndrome de Cushing exógeno por interacción medicamentosa de ritonavir y fluticasona inhalada. Reporte de tres casos pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e278-e283.

INTRODUCCIÓN

En la última década, la ampliación global del tratamiento antirretroviral (TARV) de alta eficacia ha aumentado considerablemente la expectativa de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y ha disminuido las muertes relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Pero el incremento en la expectativa de vida plantea desafíos con las comorbilidades, toxicidad e interacciones medicamentosas.

La enfermedad pulmonar crónica es prevalente en pacientes VIH+, y los corticoides inhalados son de uso frecuente en ellos. El empleo concomitante de ritonavir y corticoides inhalados en dosis habituales puede dar lugar al síndrome de Cushing exógeno por bloquear la degradación del corticoide e incrementar sus concentraciones plasmáticas.¹

Se describen 3 casos de síndrome de Cushing exógeno por interacción entre ritonavir y fluticasona inhalada en pacientes con diagnóstico de infección por VIH y patología pulmonar crónica.

Descripción de casos

Caso 1: Paciente masculino de 13 años con diagnóstico de infección por VIH de transmisión vertical. Recibía TARV con zidovudina, efavirenz, lopinavir/ritonavir con buena adherencia, evidenciada por carga viral < 200 copias/ml (< 2,3 log.) y CD4+ del 27 % (798 cél./mm³).

a. Servicio de Infectología, Centro de Referencia de Sida Pediátrico, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina.

b. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Fundación de Endocrinología Infantil (FEI), División de Endocrinología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Lidia E. Torrado: ltorrado@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-2-2019

Aceptado: 5-11-2019

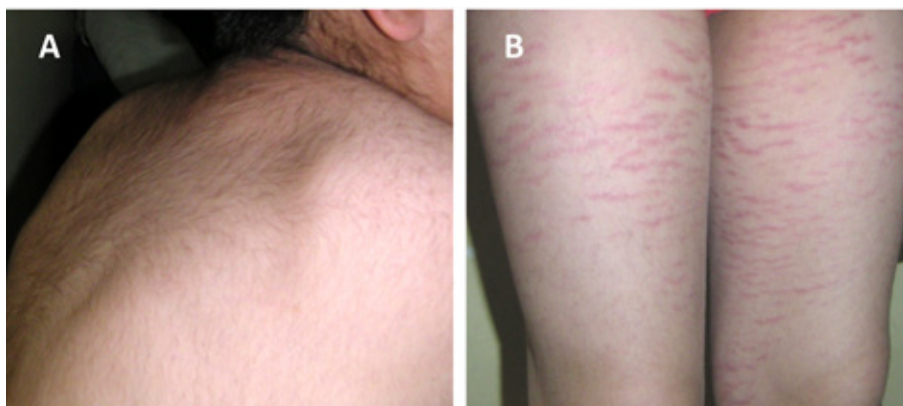
Por el diagnóstico de neumonía intersticial linfoide (NIL), inició fluticasona inhalada (500 μg /día). A los 60 días, presentó un incremento de peso de 6,7 kg, facies redondeada, hipertrichosis (Figura 1. A), giba dorsal leve, estrías horizontales rojo violáceo distribuidas en los miembros (Figura 1. B). Ante la sospecha de síndrome de Cushing exógeno, se solicitó cortisol sérico, que fue $< 1 \mu\text{g}/\text{dl}$ (valor normal -VN-: $> 6 \mu\text{g}/\text{dl}$), y hormona adrenocorticotropa (adrenocorticotrophic hormone; ACTH, por sus siglas en inglés) plasmática, que fue $< 5 \text{ pg}/\text{ml}$, lo que confirmó la supresión adrenal provocada por el corticoide exógeno. Se suspendió la fluticasona inhalada, y se dejaron pautas en caso de estrés grave para prevenir la insuficiencia adrenal. Luego de 30 días, se realizó cortisol sérico, que fue de 19,3 u/dl, y ACTH plasmática, de 26 pg/ml. Estos niveles mostraron la recuperación de la respuesta hipofisaria y la normalización de la esteroidogénesis adrenal de cortisol. Cuatro meses después de la suspensión del corticoide inhalado, presentó la normalización del aspecto físico. Recibió como terapia alternativa montelukast (10 mg/día). En la actualidad, el paciente lleva 10 años de seguimiento, asintomático y fue transferido a un servicio de adultos.

Caso 2: Paciente masculino de 13 años de edad, con diagnóstico de infección por VIH de transmisión vertical. Recibía como TARV abacavir, didanosina y lopinavir / ritonavir, con buena adherencia evidenciada por carga viral < 34 copias/ml y CD4 del 25 % (731 cél./ mm^3). Presentaba el antecedente de tuberculosis miliar ya resuelta. Por la evolución a NIL, inició

fluticasona (500 μg /día) + salmeterol inhalados. Luego de 1 año y 9 meses, presentó cambios físicos compatibles con síndrome de Cushing: cara de luna llena, acantosis *nigricans* en los pliegues e hipertrichosis. Se realizó cortisol sérico matinal indetectable y cortisol libre urinario (CLU), que fue de 4 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ (VN = 20-90 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$), lo que mostró una inadecuada producción integrada de cortisol y asociada a una supresión parcial de la respuesta hipofisaria (ACTH: 11 pg/ml). Se suspendió la fluticasona inhalada y, a los dos meses, se revirtió el aspecto físico cushingoide y presentó cortisol sérico de 19,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$, CLU de 68 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ y ACTH de 65 pg/ml, los cuales confirmaron la normalización del eje adrenal. Actualmente, lleva 4 años de seguimiento, asintomático.

Caso 3: Paciente masculino de 7 años de edad, con diagnóstico de infección por VIH de transmisión vertical. Recibía TARV con zidovudina, lamivudina y lopinavir / ritonavir, con buena adherencia evaluada por carga viral < 34 c/ml ($< 1,53 \log.$) y CD4 del 31 % (1138 cél./ mm^3). Por el diagnóstico de asma, inició el tratamiento con budesonida (400 μg /día) y salbutamol inhalados. Por el aumento del número de crisis, se rotó a fluticasona inhalada (500 μg /día). Luego de un mes del cambio, presentó aumento del apetito, incremento de 2 kg peso y fenotipo de síndrome de Cushing: facies redondeada y pletórica, aumento del perímetro abdominal e hipertrichosis (Figura 2. A, B y C). Los niveles de cortisol sérico matinal $< 1 \mu\text{g}/\text{dl}$ y ACTH $< 5 \text{ pg}/\text{ml}$ confirmaron la supresión del eje adrenal. Se suspendió la fluticasona y se

FIGURA 1. Cambios fenotípicos del síndrome de Cushing exógeno. Caso 1. A: hipertrichosis en el dorso y el cuello. B: estrías rojas en ambos muslos



dieron las pautas de alarma ante la presencia de estrés grave o síntomas de insuficiencia adrenal. A los 45 días, presentó franca mejoría del aspecto físico y descenso de peso (*Figura 2. D*). Se realizó cortisol sérico, que fue de $27,9 \mu\text{g/dl}$, y *ACTH*, de 91 pg/ml , lo que mostró indemnidad del eje adrenal. Continuó el tratamiento con montelukast (5 mg/día) con buena evolución clínica y de laboratorio. Actualmente, lleva 2 años de seguimiento asintomático.

DISCUSIÓN

En la infancia, generalmente, el síndrome de Cushing se debe a la administración exógena de glucocorticoides, los cuales son utilizados

para trastornos inflamatorios, en altas dosis y por períodos prolongados. El tratamiento con fluticasona inhalada en dosis habituales no tiene un impacto negativo en el eje adrenal, ya que la biodisponibilidad sistémica es baja, menor del 1 %, y la degradación es rápida por medio del citocromo P450 (CYP450) hepático a través de la isoenzima 3A4. La familia del CYP450 humano comprende 57 isoenzimas, las cuales intervienen en el metabolismo normal de las hormonas esteroideas, pero también metabolizan alrededor de dos tercios de los medicamentos utilizados en humanos, principalmente, por 5 de esas isoenzimas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4).²

Los pacientes tratados con inhibidores de

FIGURA 2. Caso 3. A: aspecto facial antes de iniciar el tratamiento con fluticasona. B y C: facies cushingoide y aspecto físico luego de un mes de interacción medicamentosa. C: Paciente luego de 45 días de suspensión de fluticasona, momento en el cual se constató la recuperación de la función adrenal



proteasa, en especial ritonavir, presentan una fuerte inhibición de este sistema enzimático, por lo cual las drogas que se metabolizan por esa vía se acumulan en forma exponencial. Dentro de los corticoides inhalados, la fluticasona es la de mayor vida media, mayor afinidad por el receptor, más lipofílica y de mayor volumen de distribución. Estas características farmacocinéticas hacen que, ante la inhibición de su degradación, se incremente su vida media y acumulación en los tejidos, por lo que es capaz de provocar síndrome de Cushing exógeno y supresión de la síntesis endógena adrenal de corticoides.³

En la *Tabla 1*, se presentan los 20 casos pediátricos de síndrome de Cushing exógeno secundario a la interacción de ritonavir con corticoides inhalados hallados en la literatura hasta diciembre de 2018⁴⁻¹³ y, al final, los tres pacientes aquí reportados para su comparación. La fluticasona fue el corticoide empleado en 20 de ellos, y la budesonida, en 3 casos.¹⁰ Esta última tiene menor potencia que la fluticasona, pero, por los casos revisados, la interacción medicamentosa parecería producirse en forma similar.^{10,14}

Todos los pacientes presentaron el fenotipo de síndrome de Cushing con aumento progresivo de peso, facies de *luna llena*, aumento de la circunferencia abdominal, giba dorsal e hipertrichosis. Todos recibían ritonavir en su esquema de base y un corticoide inhalado. La mediana de tiempo de coadministración, incluidos nuestros pacientes, hasta la detección del fenotipo Cushing fue 75 días (14-730).

En nuestros casos, como en la mayoría de los reportados, al momento del diagnóstico, se confirmó la inhibición del eje mediante los niveles disminuidos o indetectables de ACTH y de cortisol sérico. El corticoide exógeno acumulado por la inhibición de su metabolismo/degradación inhibe el eje a nivel hipotalámico e hipofisario por retroalimentación negativa. Esto puede dar lugar a cuadros de insuficiencia adrenal, como se halló en algunos casos de la literatura.^{5,7} Ninguno de nuestros pacientes presentó un cuadro de insuficiencia adrenal, pero, en todos ellos, se dieron pautas de alarma frente a una urgencia con indicaciones precisas de administración parenteral de corticoides. A su vez, debe considerarse también que la excesiva y prolongada exposición a corticoides puede producir retraso de crecimiento, pérdida del contenido mineral óseo y alteraciones en el sistema inmune.

Nuestros 3 casos fueron varones, aunque,

en la bibliografía, se reporta un predominio de mujeres (2 : 1). La edad de estos pacientes fue de 7 y 13 años (2 casos). En la literatura, la edad osciló entre 1 y 16 años. Nuestros pacientes lograron la resolución clínica entre 1,5 y 4 meses luego de haberse suspendido el corticoide al igual que la mayoría de los reportados previamente (excepto 3 casos a los 6 meses). No se observó relación o diferencias de importancia entre las dosis de ritonavir o fluticasona entre los casos de la literatura y los aquí reportados. No se reportó ningún fallecimiento asociado a dicha interacción farmacológica.

En los pacientes en TARV con ritonavir, solo o como *booster* de otro inhibidor de proteasa, que presenten patología pulmonar crónica, se podrían usar antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast) o agonistas β_2 .¹⁰ En el caso de requerir corticoides inhalados, el recomendado sería la beclometasona, dado su escaso metabolismo a través del sistema enzimático CYP.¹⁵ Otros fármacos de uso habitual utilizan los mismos mecanismos de degradación, entre ellos: rifampicina, ergotamina, tramadol, midazolam, ciclosporina, posaconazol e itraconazol. Es importante conocer el riesgo de estas interacciones medicamentosas, que podrían traer consecuencias serias e incluso poner en riesgo la vida, para evitarlas e interpretar adecuadamente el cuadro clínico. ■

REFERENCIAS

1. Barragan P, Podzamczar D. Lopinavir/ritonavir: a protease inhibitor for HIV-1 treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(13):2363-75.
2. Gong Y, Haque S, Chowdhury P, Cory TJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cytochrome P450 inhibitors for HIV treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019; 15(5):417-27.
3. Saberi P, Phengrasamy T, Nguyen DP. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. *HIV Med*. 2013; 14(9):519-29.
4. Johnson SR, Marion AA, Vrchoticky T, Emmanuel PJ, et al. Cushing syndrome with secondary adrenal insufficiency from concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *J Pediatr*. 2006; 148(3):386-8.
5. Arrington-Sanders R, Hutton N, Siberry GK. Ritonavir-fluticasone interaction causing Cushing syndrome in HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(11):1044-8.
6. St Germain RM, Yigit S, Wells L, Giroto J, et al. Cushing syndrome and severe adrenal suppression caused by fluticasone and protease inhibitor combination in an HIV-infected adolescent. *AIDS Patient Care STDS*. 2007; 21(6):373-7.
7. Pessanha TM, Campos JM, Barros AC, Pone MV, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome in an adolescent with AIDS on ritonavir and inhaled fluticasone. Case report and literature review. *AIDS*. 2007; 21(4):529-32.

TABLA 1. Casos pediátricos del presente estudio y reportados en la literatura (2006-2018) de síndrome de Cushing por interacción ritonavir-fluticasona/budesonida inhalada o intranasal

Caso n.º (ref.)	Sexo; edad (años)	TARV	Dosis de ritonavir/día (mg)	Dosis diaria de corticoide IH/IN (µg)	Duración de la terapia combinada (días)	Recuento CD4 (c/mm³)/CV (cop./ml o log.)	Niveles de cortisol/ACTH plasmáticos	Estrategia terapéutica	Tiempo de resolución del sme. de Cushing (meses)
1 ⁽⁴⁾	F; 12	3TC, AZT LPN/RTV	134	Fluticasona 1000 IH	60	SD	Indetectables	Rotación de LPN/RTV a EFV	6
2 ⁽⁴⁾	F; 15	LPN/RTV 3TC, ABC	200	Fluticasona 1000 IH	90	SD	Indetectables	Suspensión fluticasona	2,5
3 ⁽⁵⁾	F; 11,4	LPN/RTV D4T, 3TC	133	Fluticasona 220IH	SD	1161 /< 50	Indetectables	Suspensión fluticasona Rotación a EFV, ddI, FTC	3
4 ⁽⁵⁾	M; 9,5	LPN/RTV, 3TC, TDF	133	Fluticasona 220 IH	SD	461/1670	Indetectables	Suspensión fluticasona	3
5 ⁽⁵⁾	F; 1,8	LPN/RTV 3TC, d4T	60	Fluticasona 220 IH	180	1712 /< 50	Indetectables	Suspensión fluticasona	4
6 ⁽⁵⁾	F; 16,8	LPN/RTV, ABV, AZT 3TC	200	Fluticasona 250 IH	194	SD	SD	Suspensión fluticasona	3
7 ⁽⁶⁾	F; 14	ddI, TDF RTV, ATV	100	Fluticasona 500 IH	14	664/log. < 2,6	Indetectables	Suspensión fluticasona Rotar a albuterol + inicio ARL Suspende RTV y ATV	1
8 ⁽⁷⁾	F; 16	3TC, d4T RTV	SD	Fluticasona 500 IH	90	SD	Indetectables	Rotación de RTV a EFV	2
9 ⁽⁸⁾	M; 9	ddI, 3TC LPN/RTV	100	Fluticasona 440 IH	60	-/75	Indetectables	Descenso fluticasona	1,5
10 ⁽⁹⁾	F; 9	LPN/RTV ddI, 3TC	SD	Fluticasona 250 IH	SD	SD	SD	SD	SD
11 ⁽⁹⁾	F; 10	LPN/RTV ABC	SD	Fluticasona 1000 IH	SD	SD	SD	SD	SD
12 ⁽⁹⁾	M; 16	FosAPV, RTV AZT, TDF	SD	Fluticasona 500 IH	SD	SD	SD	SD	SD
13 ⁽¹⁰⁾	F; 4	RTV	300/m²	Budesonida 1200 IH/IN	90	- /< 50	SD	Rotación de RTV a EFV Suspensión budesonida	1
14 ⁽¹⁰⁾	F; 4	LPN/RTV	235/m²	Budesonida 200 IH	730	- /< 50	SD	Rotación de LPN/RTV a EFV	2
15 ⁽¹⁰⁾	M; 7	SD	SD	Budesonida 200 IH	60	- /< 50	SD	Suspensión Budesonida	1,5
16 ⁽¹¹⁾	F; 12	3TC, AZT LPV/RTV	200	Fluticasona 200 IH	730	- /< 40	Indetectables	Descenso fluticasona Inicio ARL	3
17 ⁽¹²⁾	M; 7	3TC, AZT LPN/RTV	SD	Fluticasona 500 IH	180	SD	SD	Suspensión fluticasona	6
18 ⁽¹²⁾	M; 7	AZT, 3TC LPN/RTV	SD	Fluticasona 200 IN	60	SD	Indetectables	Suspensión fluticasona Rotación a budesonida	SD
19 ⁽¹²⁾	F; 14	AZT, 3TC LPN/RTV	SD	Fluticasona 500 IH	30	SD	Indetectables	Descenso fluticasona Rotación de LPN/RTV a EFV	6
20 ⁽¹³⁾	F; 6	LPN/RTV 3TC/ABC	80	Fluticasona 200 IN	60	SD	Indetectables	Descenso fluticasona	3
21 ^(*)	M; 13	AZT, 3TC, LPN/RTV	200	Fluticasona 500 IH	60	798 /< 200	Indetectables	Suspensión fluticasona Inicio ARL	4
22 ^(*)	M; 13	ABC, 3TC, LPN/RTV	200	Fluticasona 500 IH	700	731 /< 34	Indetectable/ 11 pg/ml	Suspensión fluticasona Inicio ARL	2
23 ^(*)	M; 7	AZT, 3TC, LPN/RTV	100	Fluticasona 500 IH	36	1138 /< 34	Indetectables	Suspensión fluticasona Inicio ARL	1,5

TARV: terapia antirretroviral; LPN: lopinavir; RTV: ritonavir; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV: atazanavir; AZT: zidovudina; d4T: estavudina; ddI: didanosina; EFV: efavirenz; FPV: fosamprenavir; TDF: tenofovir; CV: carga viral; ARL: antagonistas de los receptores de leucotrienos; ACTH: hormona estimulante del corticotropo; SD: sin datos; IH: inhalado; IN: intranasal.

(*) Pacientes de este reporte de casos.

8. Bhumbra NA, Sahloff EG, Oehrtman SJ, Horner JM. Exogenous Cushing syndrome with inhaled fluticasone in a child receiving lopinavir /ritonavir. *Ann Pharmacother*. 2007; 41(7):1306-9.
9. Daveluy A, Raignoux C, Miremont-Salame G, Girodet PO, et al. Drug interactions between inhaled corticosteroids and enzymatic inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65(7):743-5.
10. Gray D, Roux P, Carrihill M, Klein M. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to ritonavir and budesonide. *S Afr Med J*. 2010; 100(5):296-7.
11. Mahlab-Guri K, Asher I, Gradstein S, Zung A, et al. Inhaled fluticasone causes iatrogenic Cushing's syndrome in patients treated with Ritonavir. *J Asthma*. 2011; 48(8):860-3.
12. Aguirre M, Gutiérrez S, Quian J, Ramírez MJ, et al. Síndrome de Cushing secundario a interacción medicamentosa ritonavir / fluticasona. *Arch Pediatr Urug*. 2012; 83(1):21-5.
13. Van den Berg S, Van t Veer NE, Emmen JMA, Van Beek RHT. Fluticasone furoate induced iatrogenic Cushing syndrome in a pediatric patient receiving anti-retroviral therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017; 2017:16-0158.
14. Kedem E, Shahar E, Hassoun G, Pollack S. Iatrogenic Cushing's syndrome due to coadministration of ritonavir and inhaled budesonide in an asthmatic human immunodeficiency virus infected patient. *J Asthma*. 2010; 47(7):830-1.
15. Foisy MM, Yakiwchuk EMK, Chiu I, Singh AE. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literature. *HIV Med*. 2008; 9(6):389-96.

Miocarditis aguda tras una infección por el virus de la varicela-zóster en un adolescente inmunocompetente: una complicación poco frecuente

Acute myocarditis following varicella zoster infection in an immunocompetent adolescent: An uncommon complication

Dra. Emine Azak^a y Dr. Ibrahim I. Cetin^a

RESUMEN

La miocarditis es una complicación grave de la infección por el virus de la varicela-zóster. Un varón de 15 años ingresó a la sala de emergencias debido a dolor torácico, taquicardia e hipotensión. En el electrocardiograma se observó taquicardia sinusal. Los biomarcadores cardíacos estaban elevados. En el ecocardiograma se notó hipocinesia apical, septal, e inferolateral del ventrículo izquierdo e insuficiencia mitral. Los anticuerpos IgM en suero para el virus de la varicela-zóster eran positivos. El paciente recibió el alta sin secuelas.

Palabras clave: adolescente, miocarditis, virus de la varicela-zóster.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e284>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e284>

Cómo citar: Azak E, Cetin II. Miocarditis aguda tras una infección por el virus de la varicela-zóster en un adolescente inmunocompetente: una complicación poco frecuente. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e284-e287.

La miocarditis aguda es una causa importante de cardiopatía adquirida en la población pediátrica a nivel mundial. Se han mencionado diversos virus, incluido el virus de la varicela-zóster, como parte de su etiología. Sin embargo, desde la implementación global de la vacunación, los informes de miocarditis por el virus de la varicela-zóster han sido esporádicos.¹⁻⁵ Hasta donde

sabemos, se informaron solo unos pocos casos de miopericarditis por el virus de la varicela-zóster, con mayor frecuencia en los niños y, raramente, en los adultos inmunocompetentes. Presentamos un caso de miocarditis por el virus de la varicela-zóster con desarrollo típico y recuperación rápida y completa en un adolescente que, por lo demás, era sano.

PRESENTACIÓN DE UN CASO

Un paciente de 15 años que, por lo demás, era sano ingresó a nuestro hospital con dolor torácico grave, palpitaciones y fiebre. No tenía antecedentes médicos de enfermedades graves ni antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. Cinco días antes del ingreso, el paciente comenzó con febrícula acompañada de tos, disnea y dolor torácico. Unas semanas antes, había estado en contacto con un niño que tenía varicela. El paciente había sido vacunado contra la varicela. En el examen físico, se observaron exantemas vesiculopapulosis secos en el tronco, y no presentaba soplos audibles ni roces pericárdicos. La presión arterial era de 90/60 mmHg y la temperatura corporal era de 37,7 °C. En el electrocardiograma (ECG), se observó taquicardia sinusal sin supresión del voltaje ni elevación patológica del segmento ST o inversión patológica de la onda T (*Figura 1*). Según los análisis de laboratorio, tenía un recuento total de leucocitos de $9,5 \times 10^9/l$, velocidad de sedimentación globular de 2 mm/h, proteína C-reactiva de 15 mg/l (intervalo normal: 0,8-3,1 mg/l). La creatina-cinasa miocárdica (CK-MB) estaba elevada a 36 (0-24 U/l), al igual que la troponina I cardíaca (TnIc), a 5,94 (0-0,04 mcg/l). La concentración de péptido natriurético B (PNB) también era alta, pasó de 266 pg/ml a 469 pg/ml (0-70 pg/ml) 12 horas después del ingreso. En la *Figura 2*, se muestran las concentraciones de CK-MB y TnIc durante la hospitalización. El hemograma completo, la albúmina sérica, la creatinina, la urea, las transaminasas hepáticas,

a. Departamento de Cardiología Pediátrica, Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de Formación e Investigación en Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas, Hematología y Oncología, Ziraat Mah, Ankara, Turquía.

E-mail address:

Dra. Emine Azak: azakemi@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-3-2019

Aceptado: 28-10-2019

la proteína C-reactiva y la velocidad de sedimentación globular estaban dentro de los valores normales. El ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) fue positivo para el virus de la varicela-zóster, y las concentraciones de inmunoglobulina M e inmunoglobulina G eran altas (índice de 30,5 [índice >11] y >53,6 ng/ml [5-9 UI/ml], respectivamente). Los análisis para detectar el virus de Coxsackie, virus ECHO, influenza A y B, citomegalovirus y virus Epstein-Barr fueron negativos. En el ecocardiograma se observaron menor contractilidad ventricular

izquierda (acortamiento fraccional del 27 %, fracción de eyección del 53 %), insuficiencia mitral leve, ventrículo izquierdo dilatado e hipocinesia apical inferolateral e inferoseptal. El paciente fue ingresado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos y comenzó a recibir un antiinflamatorio no esteroideo (ibuprofeno, 15 mg/kg/día), un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (enalapril, 0,1 mg/kg/día) e inmunoglobulina intravenosa (IgIV, 1 g/kg por día durante 2 días). Las concentraciones de TnIc, CK-MB y PNB regresaron a valores normales

FIGURA 1. Electrocardiograma que muestra taquicardia sinusal y segmento ST-T normal al momento del ingreso

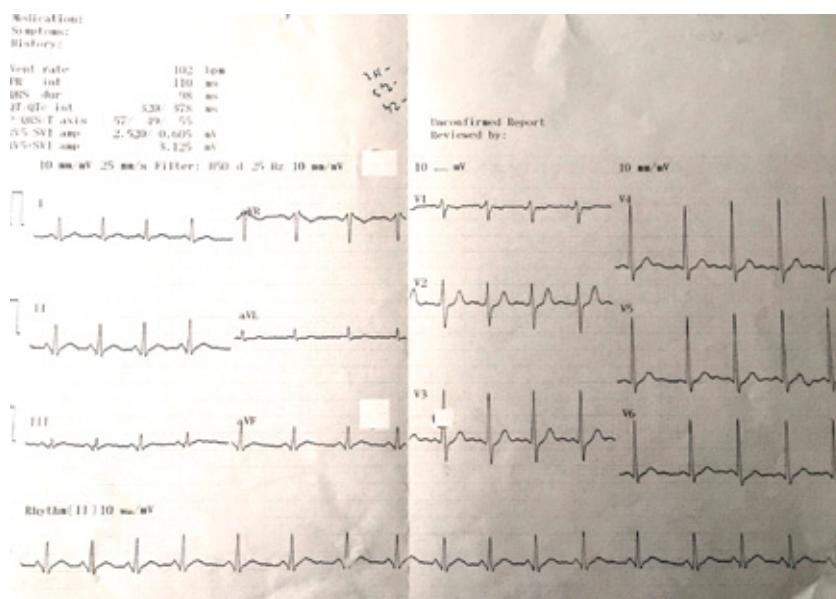
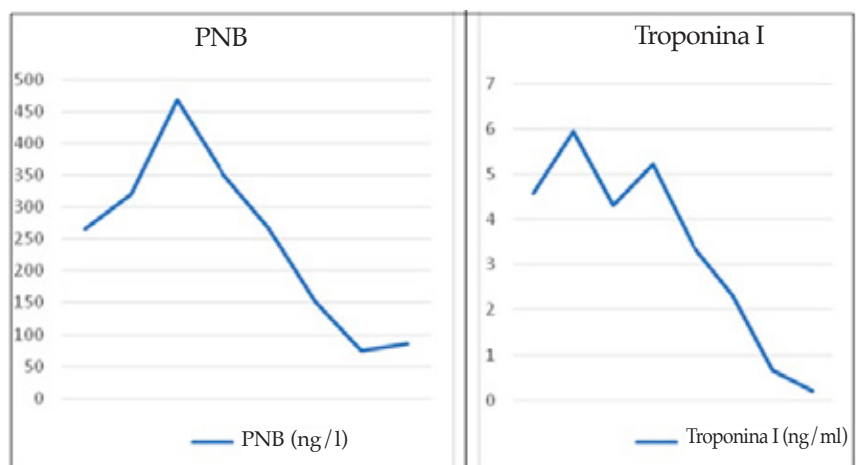


FIGURA 2. Concentración de troponina I y péptido natriurético B durante la hospitalización



gradualmente (18 U/l, 0,01 mcg/l y 65 pg/ml, respectivamente) y, en un nuevo ecocardiograma, la función cardíaca fue normal (acortamiento fraccional del 38 %, fracción de eyección del 68 %). Después de 10 días de hospitalización, el paciente recibió el alta con instrucciones para que tomara ibuprofeno durante 10 días y enalapril durante 3 meses y para que limitara la actividad física durante 4 a 6 semanas. Además, la concentración de la inmunoglobulina M (índice de 0,17) y de la inmunoglobulina G (96,4 UI/ml) para el virus de la varicela-zóster estaba significativamente alta en el seguimiento realizado cuatro semanas después.

DISCUSIÓN

La miocarditis aguda es una causa importante de cardiopatía adquirida en los pacientes pediátricos. Se han mencionado diversos virus como parte de la etiología. El diagnóstico de miocarditis o miopericarditis es raro durante la infección primaria por el virus de la varicela-zóster y esporádico en la reactivación del zóster del virus latente. Se han descripto solo unos pocos casos, con el primer informe sobre el virus de la varicela-zóster publicado en 1953.^{1,6-8} Sin embargo, con la administración global de la vacuna contra la varicela, los informes sobre miocarditis por el virus de la varicela-zóster son ahora esporádicos. La infección por el virus de la varicela-zóster es frecuente en la niñez y es posible que una infección subclínica o la miocarditis contribuyan a algunos casos de miocardiopatía dilatada idiopática.⁵⁻⁸ El virus de la varicela-zóster es uno de los virus cardiotropos. Sin embargo, la varicela muy raramente está asociada con secuelas cardíacas. Las complicaciones cardiovasculares de la infección por el virus de la varicela-zóster incluyen endocarditis, miocarditis, pericarditis y arritmias.²⁻⁵ Las secuelas cardíacas de la infección por el virus de la varicela-zóster son raras, pero pueden provocar morbilidad si es que ocurren. Dado que la sospecha de miocarditis por varicela en los niños podría estar asociada con complicaciones graves, como insuficiencia cardíaca progresiva, arritmias malignas y muerte súbita, el consenso es que estos pacientes deben recibir cuidados intensivos.⁷⁻¹¹ La miocarditis asociada con una enfermedad viral constituye un proceso inflamatorio que puede generar daño temporal o permanente en la estructura del miocardio y el sistema de conducción. Las manifestaciones histopatológicas de la miocarditis por varicela son similares a las de otros tipos de miocarditis viral. La presentación clínica de la

miocarditis viral puede variar de una evolución asintomática a enfermedad fulminante aguda, como colapso cardiovascular. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la miocarditis es subclínica o presenta cambios menores en la onda T observados en el ECG.^{3-5,9}

Debido a que esta enfermedad es muy poco frecuente, no existen pautas terapéuticas generalmente aceptadas para el tratamiento de la miocarditis por varicela. Normalmente, el tratamiento de la miocarditis aguda por el virus de la varicela-zóster es sintomático, pero es necesario excluir la presencia de síndrome coronario agudo antes de iniciarlo. La miopericarditis puede imitar el síndrome coronario agudo y la diferencia en la presentación clínica atípica puede ser sutil. Según las publicaciones, en estos casos, se destaca que una angiografía coronaria es la estrategia inicial más segura y prudente. Tras descartar la obstrucción de las arterias coronarias en estos pacientes, el tratamiento de la miopericarditis incluye el manejo hospitalario con antiinflamatorios no esteroideos, monitoreo de la función miocárdica y, de ser necesaria, la corrección de la disfunción ventricular izquierda o las arritmias. Una vez que el paciente recibe el alta, se le recomienda que limite la actividad física durante 4 a 6 semanas.²⁻⁵

El aciclovir es el agente antiviral frecuente para el tratamiento de los adultos y niños inmunocompetentes con infección por el virus de la varicela-zóster; en varios informes, se sugieren sus beneficios clínicos en los adultos con complicaciones por este tipo de infección. Sin embargo, debido a la rareza de la miocarditis por el virus de la varicela-zóster, no se dispone de información para respaldar su eficacia.⁴⁻⁸ Drighil y cols. especulan que el aciclovir podría ser beneficioso en la miocarditis por el virus de la varicela-zóster si se presenta durante la etapa de replicación viral en el miocardio.³ Como es sabido, la replicación del virus de la varicela-zóster suele finalizar entre el tercer y séptimo día de la aparición del exantema vesicular; por lo tanto, no se administró aciclovir a nuestro paciente porque presentaba solo exantemas vesiculares secos. Se requieren análisis de laboratorio para confirmar la infección por el virus de la varicela-zóster, en especial cuando la lesión cutánea no es típica ni aparente. El resultado de la prueba ELISA fue positivo para el virus de la varicela-zóster, con concentraciones elevadas de IgM e IgG. Tras la infección por el virus de la varicela-zóster, los anticuerpos IgG and IgM aparecen

entre 2 y 5 días después del exantema y muestran las concentraciones más altas a las 2 a 3 semanas. Luego la concentración de anticuerpos IgM para el virus de la varicela-zóster disminuye rápidamente y no puede detectarse un año después de la infección, y la concentración de anticuerpos IgG disminuye progresivamente, por lo que se observan resultados positivos durante varios años.^{1,8,11,12} En nuestro caso, se sospechó la presencia de miocarditis viral aguda asociada con el virus de la varicela-zóster debido al marcado aumento de la concentración de IgG para el virus de la varicela-zóster 4 semanas después de observar resultados positivos de anticuerpos IgM para el virus de la varicela-zóster. El diagnóstico de miocarditis en este caso se basó en el ecocardiograma, los antecedentes clínicos y la presentación clínica de la infección por el virus de la varicela-zóster, y se confirmó serológicamente mediante la prueba ELISA. El uso de aciclovir, sin embargo, no pareció ser beneficioso.

A modo de conclusión, la miocarditis es una complicación grave de la infección por el virus de la varicela-zóster y la insuficiencia cardíaca podría ser fulminante. Pero la información disponible sobre la miocarditis durante la infección por el virus de la varicela-zóster es limitada. El desarrollo de taquicardia y dolor torácico en los pacientes con varicela debe funcionar como signo de posible miocarditis. Las manifestaciones clínicas de la infección por varicela en los adolescentes podrían no ser visibles al momento del ingreso; por lo tanto, los médicos deben estar al tanto de las posibles complicaciones cardiovasculares de la infección por varicela. En situaciones clínicas atípicas, creemos que es necesario descartar la presencia de infarto de miocardio y síndrome coronario agudo antes de proceder con el tratamiento.

La biopsia cardíaca es la prueba diagnóstica de referencia, pero no suele hacerse en la práctica clínica.⁹⁻¹¹ La sospecha clínica respaldada por las pruebas serológicas es suficiente para el diagnóstico de la miocarditis por el virus de la varicela-zóster. No existen pautas claras para el tratamiento de los pacientes con miocarditis. Se ha informado que la combinación de aciclovir e IgIV puede salvarles la vida a estos pacientes.¹¹⁻¹³ En el tratamiento de nuestro paciente, no incluimos el

aciclovir, un inhibidor de la replicación del ADN del virus del herpes. Debido a la rareza de la miocarditis por varicela, no se dispone de datos específicos para respaldar su eficacia para esta indicación en particular. Sin embargo, el aciclovir tiene un beneficio claro en el tratamiento de los pacientes con inmunosupresión y varicela aguda.

El objetivo de este informe es señalar que el virus de la varicela-zóster puede causar miocarditis en la adolescencia, que debe tenerse en cuenta al momento del diagnóstico diferencial, y que el diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado pueden ayudar a la recuperación completa. ■

REFERENCIAS

1. Abrams D, Derrick G, Penny DJ, Shinebourne EA, et al. Cardiac complications in children following infection with varicella zoster virus. *Cardiol Young*. 2001; 11(6):647-52.
2. Kao KL, Yeh SJ, Chen CC. Myopericarditis associated with varicella zoster virus infection. *Pediatr Cardiol*. 2010; 31(5):703-6.
3. Drighil A, Hammiri AE, Belmourida F. Chest Pain in a 17-Year-Old Girl with Chickenpox. *Pediatr Ann*. 2015; 44(9):359-65.
4. Elikowski W, Marszałek A, Malek-Elikowska M, Ganowicz-Kaatz T, Mozer-lisewska I. Myopericarditis in a 23 year old male with herpes zoster. *Pol Merkur Lekarski*. 2016; 40(236):97-101.
5. De A, Myridakis D, Kerrigan M, Kiblawi F. Varicella myopericarditis mimicking myocardial infarction in a 17-year-old boy. *Tex Heart Inst J*. 2011; 38(3):288-90.
6. Donoiu I, Istratoaie O. Varicella-zoster myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *Curr Health Sci J*. 2014; 40(1):78-80.
7. Waagner DC, Murphy TV. Varicella myocarditis. *Pediatr Infect Dis J*. 1990; 9(5):360-3.
8. O'Grady MJ, Moylett E. Cardiac-related varicella mortality in childhood: a literature review with clinical experience. *Pediatr Cardiol*. 2011; 32(8):1241-3.
9. Tsintsof A, Delprado WJ, Keog AM. Varicella zoster myocarditis progressing to cardiomyopathy and cardiac transplantation. *Br Heart J*. 1993; 70(1):93-5.
10. Alter P, Grimm W, Maisch B. Varicella myocarditis in an adult. *Heart*. 2001; 85(1):E2.
11. Kelly E, Cullen G, McGurk C. When an MI is not an MI: a case of varicella zoster myocarditis. *Cardiology*. 2008; 109(3):193-5.
12. Min SW, Kim YS, Nahm FS, Yoo da H, et al. The positive duration of varicella zoster immunoglobulin M antibody test in herpes zoster. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(33):e4616.
13. Lu YC, Fan HC, Wang CC, Cheng SN. Concomitant use of acyclovir and intravenous immunoglobulin rescues an immunocompromised child with disseminated varicella caused multiple organ failure. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33(8):e350-1.

Acute myocarditis following varicella zoster infection in an immunocompetent adolescent: An uncommon complication

Emine Azak, M.D.^a and Ibrahim I. Cetin, M.D.^a

ABSTRACT

Myocarditis is a serious complication of varicella zoster virus infection. A 15 year-old boy was admitted to the Emergency Department for chest pain, tachycardia and hypotension. An electrocardiogram showed sinus tachycardia. Cardiac biomarkers were elevated and echocardiography revealed left ventricular apical, inferolateral, septal hypokinesis, and mitral regurgitation. Varicella zoster virus serum immunoglobulin M antibody was positive. The patient was discharged without any sequelae.

Key words: adolescent, myocarditis, varicella zoster virus.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e284>

To cite: Azak E, Cetin II. Acute myocarditis following varicella zoster infection in an immunocompetent adolescent: An uncommon complication. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e284-e287.

INTRODUCTION

Acute myocarditis is a major cause of acquired heart disease worldwide in pediatric population. Various viruses such as varicella zoster virus have been reported in the etiology. However, since administration of vaccine worldwide, reports of myocarditis caused by varicella zoster virus have become sporadic.¹⁻⁵ To our best knowledge only a few cases of myopericarditis caused by varicella zoster virus have been reported, most frequently in children, seldom in immunocompetent adults. We report on a case of a myocarditis caused by varicella zoster virus in a previously healthy adolescent, with a typical development and a fast and complete recovery.

CASE PRESENTATION

A 15-year-old male previously healthy patient was admitted to our hospital with severe chest pain, palpitation and fever. He had no medical history of serious previous illnesses or family history of cardiovascular disease. Five days before the admission, the patient began to be subfebrile with cough, dyspnea and chest pain. There was a history of contact with a child who had chickenpox a few weeks ago. The patient was previously vaccinated for chickenpox. In his physical examination, there were a few dry vesiculopapular rashes on trunk, with no audible murmurs or pericardial friction rub. The blood pressure was 90/60 mmHg and body temperature was 37.7 °C. An electrocardiogram (ECG) showed sinus tachycardia with no voltage suppression and pathologic ST segment elevation or T inversion (*Figure 1*). Laboratory evaluation revealed a total leukocyte count of $9.5 \times 10^9/L$, erythrocyte sedimentation rate was 2 mm/hr, C-reactive protein was 15 mg/L (normal range, 0.8–3.1 mg/L). Creatine kinase-MB (CK-MB) was elevated to 36 (0–24 U/L) and cardiac troponin-I (cTnI) was elevated to 5.94 (0–0.04 mcg/L). B-type natriuretic peptide (BNP) levels were also elevated from 266 pg/ml to 469 pg/ml (0–70 pg/ml) after 12 hours of admission. The levels of BNP and cTnI during the hospitalization are shown in *Figure 2*. The complete blood count, serum albumin, creatinine, urea, and hepatic transaminase activities, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate were within normal ranges. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was positive for varicella zoster virus with elevated immunoglobulin M and immunoglobulin G levels [30.5 index (> 11 index) and > 53.6 ng/mL (5–9 IU/mL), respectively]. Coxsackie, echo, influenza A and B, cytomegalovirus, and Epstein Barr viral titres were all negative. Decreased left ventricular contractility (fractional shortening 27 %, ejection fraction 53 %), mild mitral regurgitation, dilated left ventricle, and apical, inferolateral and inferoseptal hypokinesis were found on the echocardiographic examination. The patient was admitted to the pediatric intensive care unit and

a. Department of Pediatric Cardiology, University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital, Ziraat Mah, Ankara, Turkey.

E-mail address:

Emine Azak, M.D.: azakemi@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-8-2019

Accepted: 10-28-2019

was started on non-steroidal anti-inflammatory drug (ibuprofen, 15 mg/kg/day), angiotensin converting enzyme inhibitor (enalapril, 0.1 mg/kg/day) and intravenous immunoglobulin (IVIG, 1 g/kg per day for 2 days). The CK-MB, cTnI and BNP levels gradually returned to normal (18 U/L, 0.01 mcg/L and 65 pg/ml, respectively) and a new echocardiography showed normal cardiac function (fractional shortening 38 %, ejection fraction 68 %). After 10 total days of hospitalization, the patient was discharged with instructions to take ibuprofen for 10 days and

enalapril for 3 month and to limit his physical activity for 4 to 6 weeks. In addition, varicella zoster virus immunoglobulin M level (0.17 index) and immunoglobulin G levels were significantly elevated (96.4 IU/ml) at 4 weeks of follow-up.

DISCUSSION

Acute myocarditis is a major cause of acquired heart disease in pediatric patients. Various viruses have been reported in the etiology. Diagnosis of myocarditis or myopericarditis is rare during varicella –primary infection of VZV and sporadic

FIGURE 1. The electrocardiogram showing sinus tachycardia and normal ST-T segment on admission

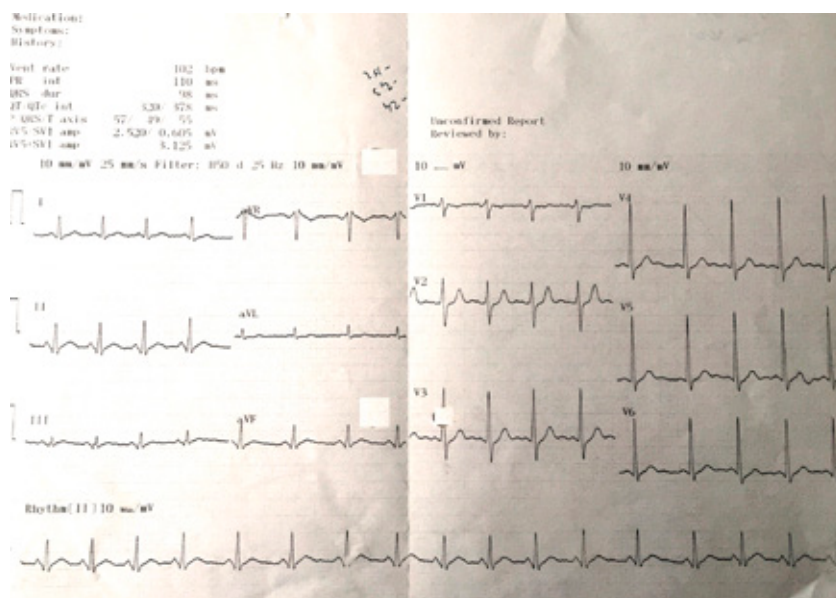
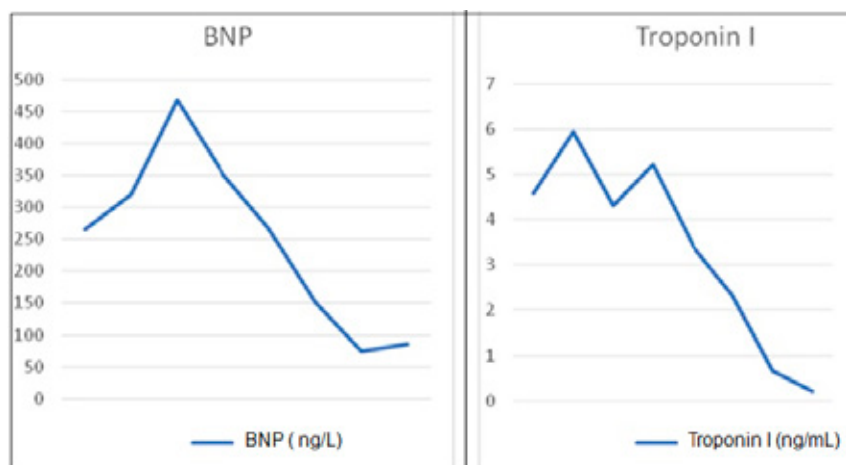


FIGURE 2. Troponin I and B-type natriuretic peptide levels during hospitalization



BNP: B-type natriuretic peptide.

in zoster— reactivation of latent VZV. Only few such cases have been described, in which varicella zoster virus was first reported in 1953.^{1,6-8} However, with the global administration of the varicella vaccine, reports of myocarditis caused by varicella zoster virus have become sporadic. Varicella zoster virus infection is a common childhood infection and it is conceivable that subclinical infection or myocarditis may contribute to some cases of idiopathic dilated cardiomyopathy.⁵⁻⁸ Varicella zoster virus is one of the cardiotropic viruses. But, varicella is very rarely associated with cardiac sequelae. Cardiovascular complications of varicella zoster virus infection include endocarditis, myocarditis, pericarditis and arrhythmias.²⁻⁵ Cardiac sequels of varicella zoster virus infection are rare but can cause mortality and morbidity when it occurs. Since suspected varicella myocarditis in children may be associated with severe complications, including progressive heart failure as well as malignant arrhythmias and sudden death, the consensus is that these patients should receive medical intensive care⁷⁻¹¹. Myocarditis associated with a viral illness is an inflammatory process that can lead to temporary or permanent damage to the myocardial structure and conduction system. The histopathological findings of varicella myocarditis are similar to other viral myocarditis. Clinical presentations of viral myocarditis can range from asymptomatic course to acute fulminant disease such as cardiovascular collapse. However, the majority of the cases is subclinical or found to have minor “T” wave changes on the ECG.^{3-5,9}

Owing to the rarity of this disease, however, there are no generally accepted therapeutic guidelines for varicella myocarditis. The treatment of acute varicella zoster virus myocarditis is usually supportive but acute coronary syndrome should be excluded before administering treatment. Myopericarditis can mimic acute coronary syndrome, and the distinction can be subtle in an atypical clinical presentation. According to publications, in these cases, it is emphasized that performing coronary angiography is a safer and more prudent initial approach. After exclusion of coronary artery occlusion in these patients, management of myopericarditis includes inpatient treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, monitoring myocardial function, and, if necessary, correcting left ventricle dysfunction or arrhythmias. After the patient is discharged from the hospital, it is recommended to restrict physical activity for 4 to 6 weeks.²⁻⁵

Acyclovir is the antiviral agent that commonly used in the treatment of immunocompetent adults and children with varicella zoster virus and several reports suggest clinical benefits in adults with varicella zoster virus complications. However, because of the rarity of varicella zoster virus myocarditis there is no information to support its efficacy.^{4,8} Drighil et al., speculate that acyclovir may be beneficial in varicella zoster virus myocarditis if presentation occurs during the stage of viral replication in the myocardium.³ As is known, varicella zoster virus replication generally ends between the third and seventh day of the onset of vesicular rash, therefore, we did not administer acyclovir treatment because the patient only had dry vesicular rash. Laboratory tests are required to confirm varicella zoster virus infection, especially when a skin lesion is not typical or apparent. An ELISA test was positive for varicella zoster virus with elevated levels IgM and IgG. After varicella zoster virus infection, IgG and IgM antibodies appear 2 to 5 days after the rash and show the highest titers at 2 to 3 weeks. The varicella zoster virus IgM antibody levels then rapidly decrease and cannot be detected at 1 year after infection, and the IgG antibody levels gradually decrease, showing positive test results for several years.^{1,8,11,12} We suspected that acute viral myocarditis associated with varicella zoster virus due to the marked increase of varicella zoster virus Ig G levels 4 weeks after varicella zoster virus Ig M positivity. Diagnosis of myocarditis in this case was made based on echocardiogram, clinical history and on the clinical presentation of an acute varicella zoster virus infection, and was serologically confirmed by ELISA test. But, the use of acyclovir did not appear to be beneficial.

In conclusion, myocarditis is a serious complication of varicella zoster infection and heart failure may be fulminant. But, limited information is available related to myocarditis during varicella zoster virus infection. The development of tachycardia and chest pain in patients with varicella should signal the possibility of myocarditis. The clinical findings of varicella infection especially in adolescents may not be visible at the time of admission, so the physicians should be aware of potential cardiovascular complication of varicella infection. In atypical clinical situations, we believe that myocardial infarction and acute coronary syndrome should be excluded before proceeding with treatment.

Cardiac biopsy is the gold-standard diagnostic test but is not usually performed in clinical practice.⁹⁻¹¹ Clinical suspicion supported by serology is sufficient for the diagnosis of varicella zoster myocarditis. There are no clear guidelines for the management of patients with myocarditis. Combination of acyclovir and IVIG has been reported to be life-saving in these patients.¹¹⁻¹³ Acyclovir, an inhibitor of herpes virus DNA replication, was not used in the treatment of this child. Because of the rarity of varicella myocarditis, there is no specific data to support its effectiveness for this particular indication. But, acyclovir is of clear benefit in the treatment of immune-compromised patients with acute varicella.

With this report we want to point out that varicella zoster virus can cause myocarditis in adolescence, which must be taken into consideration in differential diagnosis, and that an early diagnosis and adequate therapy can help complete recovery. ■

REFERENCES

1. Abrams D, Derrick G, Penny DJ, Shinebourne EA, et al. Cardiac complications in children following infection with varicella zoster virus. *Cardiol Young*. 2001; 11(6):647-52.
2. Kao KL, Yeh SJ, Chen CC. Myopericarditis associated with varicella zoster virus infection. *Pediatr Cardiol*. 2010; 31(5):703-6.
3. Drighil A, Hammiri AE, Belmourida F. Chest Pain in a 17-Year-Old Girl with Chickenpox. *Pediatr Ann*. 2015; 44(9):359-65.
4. Elikowski W, Marszałek A, Malek-Elikowska M, Ganowicz-Kaatz T, Mozer-lisewska I. Myopericarditis in a 23 year old male with herpes zoster. *Pol Merkur Lekarski*. 2016; 40(236):97-101.
5. De A, Myridakis D, Kerrigan M, Kiblawi F. Varicella myopericarditis mimicking myocardial infarction in a 17-year-old boy. *Tex Heart Inst J*. 2011; 38(3):288-90.
6. Donoiu I, Istratoaie O. Varicella-zoster myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *Curr Health Sci J*. 2014; 40(1):78-80.
7. Waagner DC, Murphy TV. Varicella myocarditis. *Pediatr Infect Dis J*. 1990; 9(5):360-3.
8. O'Grady MJ, Moylett E. Cardiac-related varicella mortality in childhood: a literature review with clinical experience. *Pediatr Cardiol*. 2011; 32(8):1241-3.
9. Tsintsof A, Delprado WJ, Keog AM. Varicella zoster myocarditis progressing to cardiomyopathy and cardiac transplantation. *Br Heart J*. 1993; 70(1):93-5.
10. Alter P, Grimm W, Maisch B. Varicella myocarditis in an adult. *Heart*. 2001; 85(1):E2.
11. Kelly E, Cullen G, McGurk C. When an MI is not an MI: a case of varicella zoster myocarditis. *Cardiology*. 2008; 109(3):193-5.
12. Min SW, Kim YS, Nahm FS, Yoo da H, et al. The positive duration of varicella zoster immunoglobulin M antibody test in herpes zoster. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(33):e4616.
13. Lu YC, Fan HC, Wang CC, Cheng SN. Concomitant use of acyclovir and intravenous immunoglobulin rescues an immunocompromised child with disseminated varicella caused multiple organ failure. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33(8):e350-1.

Una nueva mutación asociada con el síndrome de Pierson

A new mutation associated with Pierson syndrome

Dr. Ferit Kulali^a, Dra. Sebnem Calkavur^a, Dra. Cemaliye Basaran^b, Dr. Erkin Serdaroglu^b, Dra. Melis Kose^c y Dra. Merve Saka Guven^d

RESUMEN

El síndrome de Pierson se caracteriza por la presencia de síndrome nefrótico congénito y microcoria bilateral. Genéticamente, este trastorno está ocasionado por mutaciones en el gen *LAMB2*, que codifica la cadena $\beta 2$ de la laminina. Hasta la fecha, en la bibliografía se informaron 98 casos y 50 mutaciones diferentes. No existen terapias específicas para el síndrome de Pierson, y el tratamiento es complementario. El pronóstico es malo por la disfunción renal progresiva y las complicaciones de la insuficiencia renal. En este artículo, se informa sobre una mutación homocigota novedosa (c.1890G>C [p.Q630H]) en el gen *LAMB2* en una paciente con síndrome de Pierson que tenía un fenotipo atípico, como epidermólisis ampollosa.

Palabras clave: síndrome de Pierson, síndrome nefrótico, epidermólisis ampollosa, secuenciación del exoma completo, lactante.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e288>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e288>

Cómo citar: Kulali F, Calkavur S, Basaran C, Serdaroglu E, et al. Una nueva mutación asociada con el síndrome de Pierson. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e288-e291.

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico congénito (SNC) está compuesto de trastornos clínicos y genéticamente heterogéneos.¹ Desde una perspectiva etiológica, se divide en SNC primario y secundario. Mientras que los trastornos genéticos en la microestructura glomerular causan SNC primario, las infecciones perinatales producen SNC secundario.² Algunos de los genes implicados en la etiología del SNC primario son *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2* y *PLCE1*.³ Las lamininas son el componente principal de la membrana basal y tienen un papel importante en la adhesión, proliferación, diferenciación y migración de las células. La isoforma $\beta 2$ (laminina $\beta 2$) se encuentra, especialmente, en la membrana basal glomerular, las estructuras oculares y las sinapsis neuromusculares.⁴ Las mutaciones en el gen *LAMB2*, que codifica la laminina $\beta 2$, causan el síndrome de Pierson. En 1963, Pierson y cols.⁴ describieron este síndrome por primera vez, que se caracteriza por SNC y microcoria, que es la manifestación clínica más prominente de un trastorno del desarrollo ocular complejo. Hasta la fecha, se informaron 98 casos y 50 mutaciones diferentes.⁵

En muchos de los casos descriptos previamente, se informaron insuficiencia renal crónica temprana, trastornos graves del neurodesarrollo, microcefalia y ceguera.⁴ No existen terapias específicas para el síndrome de Pierson, y el tratamiento es complementario.⁶

El pronóstico suele ser malo dada la disfunción renal progresiva y las complicaciones de la insuficiencia renal.⁷

En este artículo, se informa sobre una mutación homocigota novedosa en el gen *LAMB2* en una paciente con síndrome de Pierson que tenía un fenotipo atípico, como epidermólisis ampollosa.

Caso:

Se asistió a una lactante de 51 días de vida con tumefacción en los ojos y las piernas de 10 días de evolución. Era la primera hija de padres consanguíneos sanos, sin antecedentes

- a. División de Neonatología, Hospital de Formación e Investigación de Enfermedades y Cirugías Pediátricas Dr. Behçet Uz, Esmirna, Turquía.
- b. División de Nefrología Pediátrica, Hospital de Formación e Investigación de Enfermedades y Cirugías Pediátricas Dr. Behçet Uz, Esmirna, Turquía.
- c. División de Metabolismo Pediátrico, Hospital de Formación e Investigación de Enfermedades y Cirugías Pediátricas Dr. Behçet Uz, Esmirna, Turquía.
- d. Departamento de Genética Médica, Hospital de Formación e Investigación de Tepecik, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:

Dr. Ferit Kulali: fkulali@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 25-3-2019

Aceptado: 28-10-2019

familiares de trastornos genéticos conocidos. Nació por cesárea a las 34 semanas de gestación con un peso al nacer de 1835 g (percentilo 10-25). No se registró el peso placentario. Sin embargo, durante el embarazo, a la madre se la controló atentamente debido a un retraso del crecimiento intrauterino y oligohidramnios.

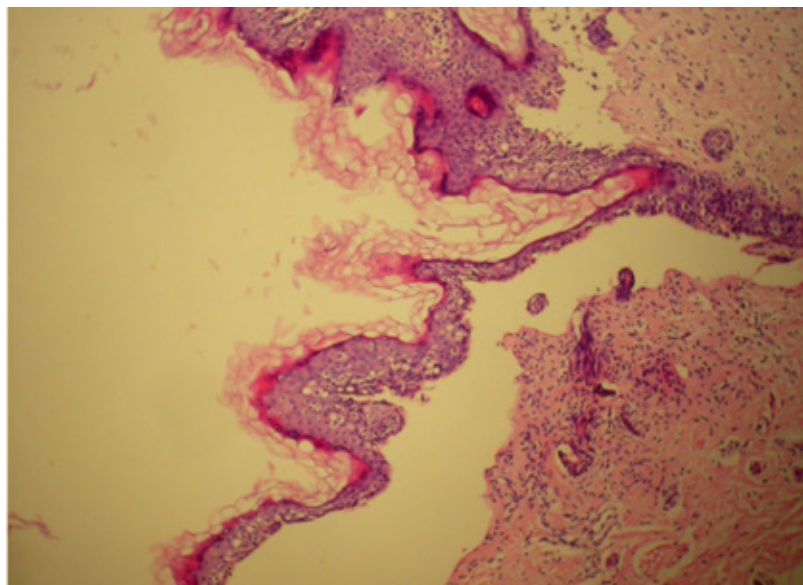
Al momento del ingreso, la paciente pesaba 2980 g (percentilo 10) y medía 45 cm (por debajo del percentilo 3). Tenía edema en diversas partes del cuerpo, como la cara, las manos, las piernas, la espalda y los genitales. Su presión arterial

era de 113/53 (67) mmHg. La evidencia de hipoproteinemia (2,2 g/dl), hipoalbuminemia (0,9 g/dl) y proteinuria (3+ proteínas en orina por tira reactiva) confirmó el diagnóstico de SNC. La concentración de albúmina y el cociente proteína/creatinina en la muestra puntual de orina fueron altos (>500 µg/ml y 186,4, respectivamente). La concentración sérica de creatinina fue de 2,4 mg/dl y la de sodio, 117 mmol/l. Las pruebas de detección metabólicas y las pruebas serológicas de toxoplasmosis, sífilis, rubéola, citomegalovirus, virus del herpes tipo 1 y tipo 2, hepatitis B y C

FIGURA 1. Lesiones cutáneas vesiculoampollosas en etapa avanzada



FIGURA 2. Presencia de vesículas en la unión dermoepidérmica (H&E, x100)



y VIH fueron negativas. En la ecografía renal, se observó que los riñones tenían un tamaño normal, con una ecogenicidad aumentada del parénquima y pérdida de la diferenciación corticomedular. Debido a una midriasis incompleta tras la aplicación de atropina, no fue posible realizar una evaluación ocular detallada. Se detectó microcoria y disgenesia del segmento anterior.

A los 60 días, las lesiones ampollosas en los párpados se extendieron rápidamente al tronco y a las extremidades (Figura 1). La biopsia de las lesiones ampollosas fue compatible con epidermólisis ampollosa de la unión dermoepidérmica (Figura 2). Los padres se negaron a someter a la bebé a una biopsia renal. Inicialmente, se trató a la paciente con infusión de albúmina y furosemida. Sin embargo, a pesar del tratamiento médico adecuado, presentaba anuria y tenía disfunción renal en curso y acidosis metabólica resistente a la administración de bicarbonato. A los 90 días, se la sometió a diálisis peritoneal, tras lo cual, el edema desapareció y las concentraciones de sodio y creatinina en sangre y la presión arterial volvieron a valores normales. Para el tratamiento de las lesiones cutáneas, se aplicó un apósito lípido-coloide (Urgotul®) y furacin tópico. La necesidad de la infusión de albúmina se redujo gradualmente en el plazo de seis semanas. La paciente falleció a los 129 días de tratamiento debido a una infección.

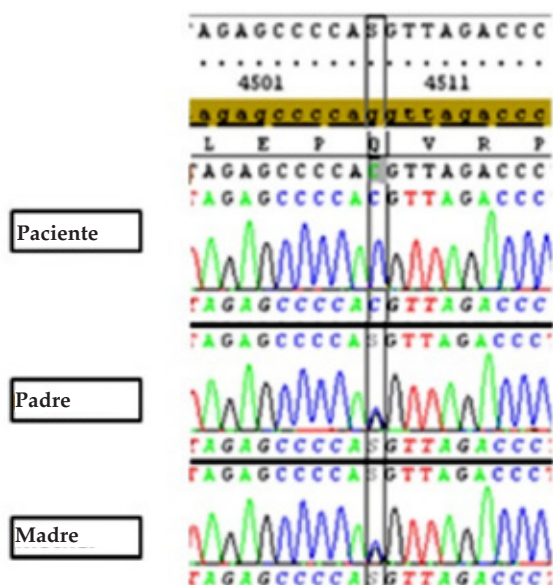
Estudios genéticos: a los 54 días de vida, el resultado de un cariotipado previo no mostró aberraciones cromosómicas numéricas ni estructurales. Debido al SNC, se realizó un análisis de la secuencia genética de los genes *NPHS1*, *NPHS2* y *WT1*, que fue normal. A los 74 días de vida, se hizo una secuenciación del exoma completo debido a la asociación inusual de SNC y epidermólisis ampollosa y se detectó un cambio homocigoto c.1890G>C (p.Q630H) en el exón 14 del gen *LAMB2*. Luego se confirmó este hallazgo mediante una secuenciación de Sanger a los 77 días de vida. Ambos padres eran heterocigotos para la misma alteración (Figura 3).

Se informó a la familia que el riesgo de tener un nuevo hijo con esta afección era del 25 % con cada embarazo. Se habló sobre el diagnóstico prenatal y las opciones de diagnóstico genético preimplantatorio para embarazos futuros.

DISCUSIÓN

El síndrome de Pierson es un motivo muy raro de SNC⁸ y está causado por mutaciones en el gen *LAMB2*, que codifica las lamininas, componentes clave de la membrana basal. El gen *LAMB2* se encuentra en el cromosoma 3p21.31 y es de herencia autosómica recesiva.⁹ Este síndrome fue descrito por primera vez en 1963 en dos hermanas con SNC y microcoria.¹⁰ Presentaban síndrome nefrótico grave que apareció en el período neonatal, avanzó rápidamente a insuficiencia renal terminal y les provocó la muerte antes de las dos semanas de vida. En el caso aquí descrito, la consanguinidad fue compatible con la herencia autosómica recesiva. Debido a la presencia de proteinuria, hipoalbuminemia y edema, inicialmente se diagnosticó a la paciente con SNC; pero los hallazgos adicionales, como presión arterial elevada y microcoria, no coincidían con el SNC típico. En la ecografía renal, se observaron signos coincidentes con SNC, como pérdida de la diferenciación corticomedular y aumento del tamaño renal y de la ecogenicidad del parénquima. La biopsia de riñón se usa para confirmar el diagnóstico, pero no resulta útil para identificar la etiología preexistente y no siempre permite obtener resultados confiables.² Dado que la laminina es uno de los principales componentes de la membrana basal glomerular (MBG), se prevé que ocurran algunos cambios estructurales en la MBG de los pacientes con síndrome de Pierson.¹¹ Los hallazgos más importantes de la biopsia renal son aumento difuso de la matriz mesangial o

FIGURA 3. Resultados del análisis genético del gen *LAMB2* de la paciente y sus padres



lesiones por glomeruloesclerosis segmentaria y focal, ausencia o disminución marcada de la MBG correspondiente a la cadena $\beta 2$ de la laminina y zonas engrosadas y delgadas irregulares en ambos lados de la lámina densa de la MBG con lamelación.¹² El diagnóstico diferencial incluye otras causas de síndrome nefrótico congénito/temprano con MBG anormal, como síndrome de Galloway-Mowat.^{4,12} No fue posible realizar una biopsia renal en nuestro caso porque los padres se negaron. En la secuenciación del exoma completo, se observó que la paciente era homocigota para una mutación novedosa en el gen *LAMB2* (c.1890G>C [p.Q630H]). Una vez evaluada en conjunto, se diagnosticó síndrome de Pierson.

Este trastorno afecta varios órganos, en especial, los riñones y los ojos. El compromiso renal abarca un amplio rango de manifestaciones, desde destrucción leve de los podocitos hasta esclerosis mesangial difusa.¹¹ Suele manifestarse en el período prenatal o en el período posnatal inmediato. En el caso de esta paciente, el retraso del crecimiento intrauterino, el oligohidramnios y la concentración elevada de creatinina sugieren una manifestación prenatal.

El compromiso ocular es el síntoma más importante de esta enfermedad, y la microcoria es el hallazgo ocular más frecuente. También se han descrito otras anomalías oculares, como anomalías del iris y de la retina, cataratas, forma anormal del cristalino y miopía alta.¹³ En concordancia con la bibliografía, nuestra paciente presentaba microcoria y disgenesia del segmento anterior.

Si bien muchos pacientes con síndrome de Pierson tienen trastornos del neurodesarrollo graves y debilidad muscular,⁹ nuestra paciente no presentaba dicha evidencia. Cabe destacar que, en la biopsia cutánea, se observó epidermólisis ampollosa de la unión dermoepidérmica. La epidermólisis ampollosa es un trastorno genético causado por mutaciones en los genes que codifican las proteínas estructurales de la piel.¹⁴ Este trastorno incluye cuatro subgrupos principales: simple, de la unión dermoepidérmica, distrófica y síndrome de Kindler.¹⁴

La coexistencia de síndrome nefrótico, microcoria y epidermólisis ampollosa de la unión dermoepidérmica en nuestra paciente sugiere una mutación en la laminina, una proteína que es un componente importante de la membrana basal renal, ocular y cutánea.

No existen terapias específicas para el síndrome de Pierson, y el tratamiento es complementario.⁶ Este incluye el manejo para lograr el equilibrio hidroelectrolítico, además de la transfusión de albúmina y la diálisis, según sean necesarias. El trasplante renal es la única opción para los pacientes con síndrome de Pierson con insuficiencia renal terminal.⁷ El pronóstico es malo por la disfunción renal progresiva y las complicaciones de la insuficiencia renal.⁷

A modo de conclusión, también es necesario evaluar a los pacientes con SNC para detectar el compromiso de otros órganos, y las pruebas diagnósticas también deberían incluir el análisis genético. ■

REFERENCIAS

1. Wang J, Mao JH. The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. *World J Pediatr*. 2016; 12(2):149-58.
2. Pleasant LD, Kiessling SG. Congenital nephrotic syndrome. En: Chishti AS, Alam S, Kiessling SG, eds. *Kidney and Urinary Tract Diseases in the Newborn*. Heidelberg: Springer; 2014. Págs.275-86.
3. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health*. 2017; 37(4):248-58.
4. Kagan M, Cohen AH, Matejas V, Vlangos C, Zenker M. A milder variant of Pierson syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(2):323-7.
5. Beaufils C, Farlay D, Machuca-Gayet I, Fassier A, et al. Skeletal impairment in Pierson syndrome: Is there a role for laminin $\beta 2$ in bone physiology? *Bone*. 2018; 106:187-93.
6. Chew C, Lennon R. Basement Membrane Defects in Genetic Kidney Diseases. *Front Pediatr*. 2018;6:11.
7. Guler S, Cimen S, Acott P, Whelan K, Molinari M. Kidney transplantation in a child with Pierson syndrome. *Pediatr Transplant*. 2017; 21(8):e13076.
8. Lionel AP, Joseph LK, Simon A. Pierson syndrome - a rare cause of congenital nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr*. 2014; 81(12):1416-7.
9. Matejas V, Hinkes B, Alkandari F, Al-Gazali L, et al. Mutations in the human laminin $\beta 2$ (*LAMB2*) gene and the associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat*. 2010; 31(9):992-1002.
10. Pierson M, Cordier J, Hervouet F, Rauber G. An unusual congenital and familial congenital malformative combination involving the eye and kidney. *J Genet Hum*. 1963; 12:184-213.
11. Choi HJ, Lee BH, Kang JH, Jeong HJ, et al. Variable phenotype of Pierson syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(6):995-1000.
12. Lusco MA, Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Pierson Syndrome*. *Am J Kidney Dis*. 2018; 71(4):e3-4.
13. Zemrani B, Cachat F, Bonny O, Giannoni E, et al. A novel *LAMB2* gene mutation associated with a severe phenotype in a neonate with Pierson syndrome. *Eur J Med Res*. 2016; 21:19.
14. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ, Bauer EA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(6):1103-26.

A new mutation associated with Pierson syndrome

Ferit Kulali^a, M.D.; Sebnem Calkavur^a, M.D.; Cemaliye Basaran^b, M.D.; Erkin Serdaroglu^b, M.D.; Melis Kose^c, M.D. and Merve Saka Guven^{c,d} M.D.

ABSTRACT

Pierson syndrome is characterized by congenital nephrotic syndrome and bilateral microcoria. Genetically, mutations in the *LAMB2* gene, which encodes the laminin $\beta 2$ chain, lead to this disorder. To date, 98 cases and 50 different mutations have been reported in literature. There are no specific therapies for Pierson syndrome and treatment is supportive. The prognosis is poor because of progressive impairment of renal function and complications of renal failure.

We report a novel homozygous mutation (c.1890G>T, p.Q630H) in the *LAMB2* gene in a patient with Pierson syndrome who had atypical phenotypic feature such as epidermolysis bullosa.

Key words: Pierson syndrome, nephrotic syndrome, epidermolysis bullosa, whole exome sequencing, infant.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e288>

To cite: Kulali F, Calkavur S, Basaran C, Serdaroglu E, et al. A new mutation associated with Pierson syndrome. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e288-e291.

INTRODUCTION

Congenital nephrotic syndrome (CNS) consists of clinically and genetically heterogeneous disorders.¹ Etiologically, it is divided into two parts, primary and secondary CNS. Whereas

genetic disorders in the glomerular microstructure cause primary CNS, perinatal infections lead to secondary CNS.² Some of the genes involved in the etiology of primary CNS are *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2* and *PLCE1*.³ Laminins are the main component of the basal membrane and play an important role in cell adhesion, proliferation, differentiation, and migration. The $\beta 2$ isoform (laminin $\beta 2$) is found especially in the glomerular basement membrane, ocular structures, and neuromuscular synapses.⁴ Mutations in the *LAMB2* gene encoding laminin $\beta 2$ cause Pierson's syndrome. This syndrome was first described by Pierson et al.,⁴ in 1963 and it is characterized by CNS and microcoria that is the most prominent clinical finding of a complex ocular developmental disorder. To date, 98 cases and 50 different mutations have been reported.⁵ Many of the previously described cases have reported early-onset chronic renal failure, severe neurodevelopmental disorders, microcephaly and blindness.⁴ There are no specific therapies for Pierson syndrome and treatment is supportive.⁶ The prognosis is usually poor because of progressive impairment of renal function and complications of renal failure.⁷

We report a novel homozygous mutation in the *LAMB2* gene in a patient having Pierson's syndrome with atypical phenotypic features such as epidermolysis bullosa.

Case:

A 51-day-old girl was brought with a ten-day history of swollen eyes and legs. She was the first child of healthy consanguineous parents with no known family history of genetic disorders. She had been delivered by cesarean section at 34 weeks of gestation and her birth weight was 1835 g (10-25th percentiles). Her placental weight was not recorded. During pregnancy, however, the mother had been closely monitored for intrauterine growth retardation and oligohydramnios.

On admission, the patient's body weight was 2980 g (10th percentile) and body length was 45 cm (< 3th percentile). She had edema of various parts of the body such as the face, hands, legs, back, and genitals. The arterial blood

- a. Division of Neonatology, Dr. Behcet Uz Child Disease and Pediatric Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey.
- b. Division of Pediatric Nephrology, Dr. Behcet Uz Child Disease and Pediatric Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey.
- c. Division of Pediatric Metabolism, Dr. Behcet Uz Child Disease and Pediatric Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey.
- d. Department of Medical Genetics, Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey.

E-mail address:

Ferit Kulali, M.D.: fkulali@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-25-2019

Accepted: 10-28-2019

pressure was 113/53 (67) mmHg. The evidence of hypoproteinemia (2.2 g/dL), hypoalbuminemia (0.9 g/dL), and proteinuria (3+ urine protein on dipstick) confirmed the diagnosis of CNS. Spot urine albumin and spot urine protein/creatinine ratio were high (>500 µg/mL and 186.4, respectively). Serum creatinine level was 2.4 mg/dL and serum sodium level was 117 mmol/L. As well as metabolic screening tests, serological tests for toxoplasmosis, syphilis, rubella, cytomegalovirus, herpes virus types 1 and 2, hepatitis B and C viruses, and HIV were

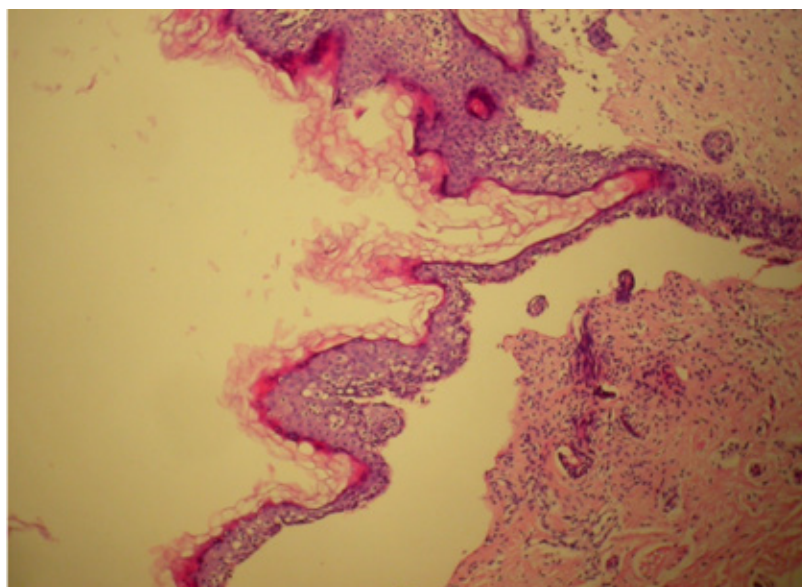
also negative. Renal ultrasonography revealed normal kidney size with increased parenchymal echogenicity and loss of corticomedullary differentiation. Due to incomplete mydriasis following the atropine application, a detailed eye examination could not be performed. Microcoria and anterior segment dysgenesis were detected.

On the 60th day, the bullous lesions starting from the eyelids spread rapidly to the trunk and extremities (*Figure 1*). Biopsy taken from bullous lesions were compatible with junctional epidermolysis bullosa (*Figure 2*). The parents

FIGURE 1. Late stage vesiculobullous skin lesions



FIGURE 2. Vesicles at dermo-epidermal junction (H&E, x100)



refused a kidney biopsy of the baby. The patient was initially treated with furosemide and albumin infusion. However, despite appropriate medical treatment, she had no urine output and had ongoing renal dysfunction and bicarbonate-resistant metabolic acidosis. On the 90th day, she underwent peritoneal dialysis. Following the dialysis treatment, edema disappeared, blood sodium and creatinine levels and blood pressure returned to the normal levels. In the treatment of the skin lesions, a lipidocolloid wound dressing (Urgotul®) and topical furacin application were used. The need for albumin infusion gradually decreased within six weeks. The patient died on the 129th day of the treatment due to an infectious condition.

Genetic studies: At postnatal day 54, karyotype analysis was performed previously and it did not reveal any numerical or structural chromosomal aberrations. Because of congenital nephrotic syndrome, sequence analysis of *NPHS1*, *NPHS2*, and *WT1* genes was studied and found normal. At postnatal day 74, whole exome sequencing was carried out due to the unusual association of congenital nephrotic syndrome and epidermolysis bullosa and a homozygous c.1890G>T, p.Q630H change in the 14th exon of the *LAMB2* gene was detected. This condition was further confirmed using the Sanger sequence analysis at postnatal day 77. Both parents were

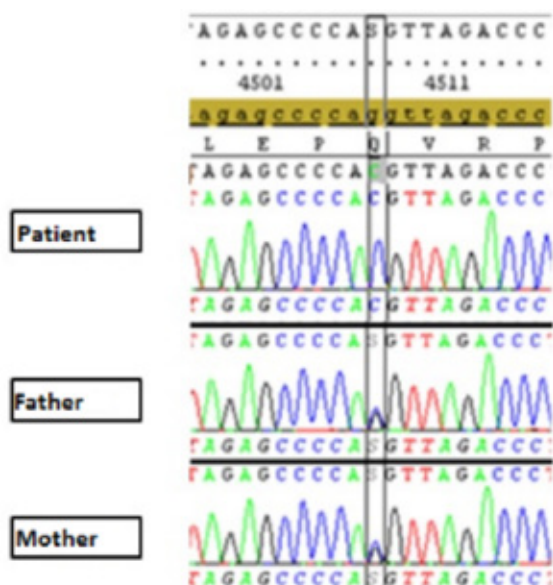
heterozygous for the same alteration (*Figure 3*). The family was informed that the risk of having a sick child for each pregnancy was 25 %. Prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis options for future pregnancies were discussed.

DISCUSSION

Pierson syndrome is a very rare reason of CNS⁸ and is caused by mutations in the *LAMB2* gene, which encodes laminins that are key constituents of the basement membrane. The *LAMB2* gene is located on chromosome 3p21.31 and has autosomal recessive inheritance.⁹ This syndrome was first described in 1963 in two sisters having CNS and microcoria.¹⁰ They had a severe nephrotic syndrome that began in the newborn period, rapidly progressed to end-stage renal failure and caused death in the first two weeks of life. In the current case, consanguinity supported the autosomal recessive heredity. Based on the presence of proteinuria, hypoalbuminemia, and edema, the patient was initially diagnosed with CNS; but additional findings such as high blood pressure and microcoria were not consistent with the typical CNS. Renal USG demonstrated findings consistent with CNS such as loss of corticomedullary differentiation and increased renal size and parenchymal echogenicity. Renal biopsy is used to confirm the diagnosis, but it is not helpful to identify the underlying etiology and does not always provide reliable results.² Since laminin is one of the major components of the glomerular basal membrane (GBM), some structural changes are expected to occur in GBM in patients with Pierson syndrome.¹¹ The major renal biopsy findings are diffuse mesangial matrix increase or focal segmental glomerulosclerosis lesions, absent or markedly decreased GBM displaying for laminin $\beta 2$ chain, and irregular thick and thin zones on both sides of the lamina densa of the GBM with lamellation.¹² Differential diagnosis includes other causes of congenital/early nephrotic syndrome having abnormal GBM, such as Galloway-Mowat syndrome.^{4,12} Because the parents refused, we did not perform a kidney biopsy. Whole exome sequencing revealed that she was homozygous for a novel *LAMB2* mutation c.1890G>T, p.Q630H. When they were, all assessed together, a diagnosis of Pierson syndrome was made.

Several organs, particularly the kidney and the eyes, are affected in Pierson's syndrome. Renal involvement consists of a wide spectrum of manifestations ranging from mild podocyte

FIGURE 3. Results of the *LAMB2* gene analysis of the patient and her parents



destruction to diffuse mesangial sclerosis.¹¹ The onset is either prior to or shortly after the delivery. In the current case, intrauterine growth retardation, oligohydramnios, and high creatinine levels suggest a prenatal onset.

Ocular involvement is the most important symptom of the disease and microcoria is the most common ocular finding. Several other ocular abnormalities such as iris anomalies, cataracts, abnormal lens shape, retinal anomalies, and high-grade myopia have also been previously described.¹³ Consistent with the literature, our patient had microcoria and anterior segment dysgenesis.

While many patients with Pierson's syndrome have severe neurodevelopmental disorders and muscle weakness,⁹ we did not find any such evidence in our patient. Of note, skin biopsy revealed junctional epidermolysis bullosa. Epidermolysis bullosa is a genetic disorder caused by mutations in genes encoding structural proteins of the skin.¹⁴ There are four major subgroups of this disorder: simplex, junctional, dystrophic and Kindler syndrome.¹⁴ The coexistence of nephrotic syndrome, microcoria and junctional epidermolysis bullosa in our patient suggests a mutation in the laminin protein, which is an important component of the renal, ocular and skin basement membranes.

There are no specific therapies for Pierson syndrome and treatment is supportive.⁶ The supportive treatment includes management of water and electrolytic balance as well as albumin transfusion and dialysis therapy when necessary. Kidney transplantation is the only treatment option for patient with Pierson syndrome who had end-stage renal disease.⁷ The prognosis is poor because of progressive impairment of renal function and complications of renal failure.⁷

In conclusion, patients with CNS should also be assessed for other organ involvement and diagnostic studies should include genetic testing. ■

REFERENCES

1. Wang J, Mao JH. The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. *World J Pediatr*. 2016; 12(2):149-58.
2. Pleasant LD, Kiessling SG. Congenital nephrotic syndrome. In: Chishti AS, Alam S, Kiessling SG, eds. *Kidney and Urinary Tract Diseases in the Newborn*. Heidelberg: Springer; 2014. Págs.275-86.
3. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health*. 2017; 37(4):248-58.
4. Kagan M, Cohen AH, Matejas V, Vlangos C, Zenker M. A milder variant of Pierson syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(2):323-7.
5. Beaufils C, Farlay D, Machuca-Gayet I, Fassier A, et al. Skeletal impairment in Pierson syndrome: Is there a role for laminin β 2 in bone physiology? *Bone*. 2018; 106:187-93.
6. Chew C, Lennon R. Basement Membrane Defects in Genetic Kidney Diseases. *Front Pediatr*. 2018;6:11.
7. Guler S, Cimen S, Acott P, Whelan K, Molinari M. Kidney transplantation in a child with Pierson syndrome. *Pediatr Transplant*. 2017; 21(8):e13076.
8. Lionel AP, Joseph LK, Simon A. Pierson syndrome - a rare cause of congenital nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr*. 2014; 81(12):1416-7.
9. Matejas V, Hinkes B, Alkandari F, Al-Gazali L, et al. Mutations in the human laminin β 2 (LAMB2) gene and the associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat*. 2010; 31(9):992-1002.
10. Pierson M, Cordier J, Hervouet F, Rauber G. An unusual congenital and familial congenital malformative combination involving the eye and kidney. *J Genet Hum*. 1963; 12:184-213.
11. Choi HJ, Lee BH, Kang JH, Jeong HJ, et al. Variable phenotype of Pierson syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(6):995-1000.
12. Lusco MA, Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. AJKD Atlas of Renal Pathology: Pierson Syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2018; 71(4):e3-4.
13. Zemrani B, Cachat F, Bonny O, Giannoni E, et al. A novel LAMB2 gene mutation associated with a severe phenotype in a neonate with Pierson syndrome. *Eur J Med Res*. 2016; 21:19.
14. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ, Bauer EA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(6):1103-26.

Linfadenopatía transmitida por garrapata. Un caso pediátrico de rickettsiosis en atención primaria

Lymphadenopathy transmitted by tick. A pediatric case of rickettsiosis in primary care

Dr. José I. Perales Martínez^a, Enf. Beatriz Pina Marqués^b, Enf. Peña Ibáñez-Catalán^c,
Dra. Virginia Giménez López^a, Dra. Raquel Morales Ferruz^a y Dra. María García Ventura^a

RESUMEN

La entidad llamada *tick-borne lymphadenopathy*, también conocida como *dermacentor-borne necrosis eritema lymphadenopathy*, se incluye dentro del diagnóstico diferencial de enfermedades transmitidas por garrapatas, que han aumentado considerablemente en los últimos años debido a una mayor observación clínica-epidemiológica y mejoría diagnóstica. Es una zoonosis causada por *Rickettsia slovaca* y transmitida por la picadura de la garrapata *Dermacentor marginatus*. Los pacientes afectados tienen una escara necrótica rodeada de un halo eritematoso en el cuero cabelludo y adenopatías regionales dolorosas.

Se presenta a un varón de siete años que mostró, tras la extracción de una garrapata, una escara necrótica en el cuero cabelludo, con adenopatías y febrícula. La reacción en cadena de la polimerasa y el cultivo de la lesión confirmaron la presencia de *Rickettsia slovaca*. El paciente recibió azitromicina oral con buena respuesta. En Atención Primaria, es importante el seguimiento de las picaduras de garrapatas para detectar posibles enfermedades transmitidas por estas.

Palabras clave: *Dermacentor marginatus*, escara, necrosis, infección por *Rickettsia slovaca*.

ABSTRACT

The entity called tick-borne lymphadenopathy, also known as dermacentor-borne necrosis eritema lymphadenopathy, is included in the differential diagnosis of diseases transmitted by ticks, which have increased considerably in recent years due to greater clinical-epidemiological observation and diagnostic improvement. It is a zoonosis caused by *Rickettsia slovaca* and transmitted by the bite of the *Dermacentor marginatus* tick. Affected patients have a necrotic eschar surrounded by an erythematous halo in the scalp, as well as painful regional lymphadenopathy.

- a. Pediatría, Equipo de Atención Primaria (EAP) Calatayud Norte, Calatayud, Zaragoza, España.
- b. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- c. EAP Calatayud Norte, Calatayud, Zaragoza, España.

Correspondencia:

Dr. José I. Perales Martínez: josiperales@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-4-2019

Aceptado: 23-10-2019

We present a seven-year-old male who shows, after the extraction of a tick, a necrotic eschar on the scalp, accompanied by lymphadenopathy and low-grade fever. The study of polymerase chain reaction and culture of the lesion confirm the presence of *Rickettsia slovaca*. The patient received oral azithromycin with a good response. In Primary Care, it is important to monitor the tick bites, to detect possible diseases transmitted by them.

Key words: *Dermacentor marginatus*, eschar, necrosis, *Rickettsia slovaca* infection.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e292>

Cómo citar: Perales Martínez JI, Pina Marqués B, Ibáñez-Catalán P, Giménez López V, et al. Linfadenopatía transmitida por garrapata. Un caso pediátrico de rickettsiosis en atención primaria. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e292-e295.

INTRODUCCIÓN

Las garrapatas son artrópodos hematófagos presentes en todo el mundo, que parasitan diferentes especies de mamíferos (incluido el hombre), aves y reptiles. A su vez, aparecen como huéspedes intermediarios en distintos procesos bacterianos, víricos y protozoarios de gran importancia en salud pública.¹ Se conocen dos grandes familias de garrapatas capaces de producir enfermedad en el hombre: las *Ixodidae*, “garrapatas duras”, y las *Argasidae*, “chinchorros” o “garrapatas blandas”. Existe una tercera familia, *Nuttalliellidae*, sin trascendencia en nuestro medio, pues solamente aparece en el sudeste africano.

El espectro de enfermedades transmitidas por garrapatas ha aumentado considerablemente en los últimos años, debido a una mayor observación clínica-epidemiológica y a la mejora en las técnicas diagnósticas.^{2,3} De este grupo, la más frecuente en nuestro medio es la infección por *Rickettsia conorii*, que produce la fiebre botonosa mediterránea. Recientemente, se incluye en el diagnóstico diferencial de las enfermedades transmitidas por garrapatas la entidad llamada *tick-borne*

lymphadenopathy (TIBOLA) o *dermacentor-borne necrosis eritema lymphadenopathy* (DEBONEL), enfermedad transmitida por la garrapata *Dermacentor marginatus* y producida por *Rickettsia slovaca*.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de siete años de edad, natural de Calatayud (Zaragoza, España), que acudió a la consulta ante la presencia de un cuerpo extraño en el cuero cabelludo. La familia refirió haber estado, la semana previa, en una casa rural en contacto con animales, concretamente, ovejas y caballos. En la exploración física, se identificó, en la región occipital, una garrapata de la especie *Dermacentor marginatus* (Figura 1), que fue extraída sin incidencias. A las 48 horas, apareció una lesión papulosa de 1 x 1 cm, con mínima secreción y costras melicéricas, que fue tratada, al inicio, con mupirocina tópica.

A los 5 días de la extracción de la garrapata, consultó de nuevo por el empeoramiento de la lesión y la aparición de varias adenopatías de localización retroauricular, cervical y occipital, febrícula y astenia. En la exploración, se observó una lesión profunda, de tipo ulceroso en el cuero cabelludo occipital, de 3 x 3 cm, con bordes eritematosos y centro necrótico (Figura 2). Se pautó azitromicina oral en dosis de 8 mg/kg/día durante 5 días y, en la escara, se realizaron sucesivas curas húmedas con hidrogeles y apósitos coloidales.

La evolución fue satisfactoria, con la curación completa a las 2-3 semanas aproximadamente.

Las serologías de *Rickettsias* resultaron negativas y tanto la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) como el cultivo de la lesión demostraron la presencia de *R. slovaca*, lo que confirmó el origen del cuadro clínico descrito.

DISCUSIÓN

R. slovaca fue aislada por primera vez en 1968 en Eslovaquia. El cuadro clínico había sido observado durante años en Hungría y España, pero la primera confirmación serológica fue en 1997, en una mujer procedente de los Pirineos, que presentaba una escara necrótica en el cuero cabelludo, adenopatías occipitales y síntomas generales.⁴ Ese mismo año, se describió en un caso similar en Hungría.⁵

El término DEBONEL es el más utilizado en España y se debe a Oteo y cols.,⁶ que publicaron, en 2004, una serie de 22 pacientes en la región de La Rioja, con una media de edad de 37,5 años (rango: 3-67), que identificó *Dermacentor marginatus* en el 50 % de ellos.⁷ Actualmente, España se sitúa como uno de los países con mayor número de casos descritos. Otras especies, como *Rickettsia raoultii*⁸ o *Rickettsia rioja*,⁹ podrían causar una clínica similar.^{8,9}

El vector transmisor de la enfermedad es la hembra adulta de las garrapatas *Dermacentor marginatus* y se encuentra activo en los meses fríos del año (de noviembre a principios de mayo). En nuestro medio, el contagio se produce en primavera y algo menos en invierno, y afecta, predominantemente, a mujeres y niños en la parte

FIGURA 1. Hembra de *Dermacentor marginatus*



FIGURA 2. Úlcera en el cuero cabelludo de nuestro paciente



superior del cuerpo (sobre todo, en la cabeza), debido a su predilección por el pelo largo.¹⁰ Trabajos recientes han demostrado una elevada tasa de infección de *Dermacentor marginatus* (107,77 por 1000), en comparación con el conjunto de todas las garrapatas (26,19 por 1000),¹¹ y el reservorio principal son los jabalíes salvajes.¹²

El cuadro clínico característico se presenta con un período de incubación de 1-14 días tras la picadura de la garrapata. Aparece una escara amarillenta con costras melicéricas que evoluciona a negruzca debido a la necrosis. La localización más habitual es el cuero cabelludo. Se acompaña de adenopatía cervical y/u occipital dolorosa, y sintomatología general leve, como fiebre (en el 50 % de los casos), astenia, artropatías y cefalea.⁶ Esta sintomatología se corresponde con el caso clínico presentado. Otras formas descritas son fiebre, edema facial y periorbitario bilateral,¹³ eritema maculopapular en el tronco, alopecia residual en la zona de la picadura y cefalea.⁴

El diagnóstico se sospecha en función de las características clínicas y epidemiológicas. Se diferencia de la fiebre botonosa mediterránea (FBM) en la ausencia de fiebre y un mayor tamaño de la escara necrótica, que aparece rodeada de un halo eritematoso cuando se localiza fuera del cuero cabelludo, lo que recuerda el eritema migratorio de la enfermedad de Lyme. A su vez, en la FBM, existe un predominio en verano, las adenopatías no suelen ser dolorosas y aparece un exantema generalizado que afecta a las palmas y las plantas en la práctica en la totalidad de los casos, y es rara la presencia de exantemas en cuadros de DEBONEL/TIBOLA.

Las serologías (inmunoglobulinas M y G –IgM e IgG– mediante enzimoimmunoanálisis) han demostrado reactividad cruzada con *Rickettsia conorii* hasta en el 45-60 %.⁶ Actualmente, las técnicas de PCR nos darán el diagnóstico definitivo, que puede realizarse tanto en sangre (tubo de ácido etilendiaminetetraacético – ethylenediaminetetraacetic acid; EDTA, por sus siglas en inglés– o citratada) como en líquido cefalorraquídeo (LCR) o en la biopsia cutánea de la escara necrótica, lugar que nos dará una mayor rentabilidad diagnóstica, debido al bajo porcentaje de diseminación hematogénica. En nuestro paciente, se remitió la muestra de la escara a un centro especializado, referente nacional para enfermedades infecciosas (Instituto Carlos III) y se realizó la técnica protocolizada para *R. slovaca*, la PCR para la amplificación de un fragmento del espacio intergénico 23S-5S ARNr e

hibridación en fase reversa con sondas específicas de especie.¹⁴

En cuanto al tratamiento, existe poca evidencia. De forma empírica, lo más adecuado sería doxiciclina en los mayores de ocho años (100 mg/12 horas o 5 mg/kg/12 horas durante 7-14 días) y macrólidos, principalmente, azitromicina o claritromicina (15 mg/kg/día cada 12 h durante 7-10 días) en los menores. En nuestro caso, se administró azitromicina durante 5 días, con excelente respuesta.¹⁵

El pediatra de atención primaria debe conocer el manejo de las picaduras de garrapatas, así como las zoonosis que pueden causar más frecuentemente. Es importante tener en cuenta la entidad llamada DEBONEL/TIBOLA, ya que resulta bastante desconocida, y esto dificulta su diagnóstico, y su incidencia ha estado aumentando en los últimos años. ■

REFERENCIAS

1. Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(6):897-928.
2. Oteo JA, Portillo A. Tick-borne rickettsioses in Europe. *Ticks Tick Borne Dis*. 2012; 3(5-6):271-8.
3. Oteo Revuelta JA. Espectro de las enfermedades transmitidas por garrapatas. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016; 18(Supl 25):47-51.
4. Raoult D, Berbis P, Roux V, Xu W, et al. A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. *Lancet*. 1997; 350(9071):112-3.
5. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy-a new rickettsial disease? *Lancet*. 1997; 350(9083):1006.
6. Oteo JA, Ibarra V. DEBONEL (Dermacentor-borne-necrosis-erythemalymphadenopathy). ¿Una nueva enfermedad transmitida por garrapatas? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20(2):51-2.
7. Oteo JA, Ibarra V, Blanco JR, Martínez de Artola V, et al. Dermacentor-borne necrosis erythema and lymphadenopathy: clinical and epidemiological features of a new tick-borne disease. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10(4):327-31.
8. Mediannikov O, Matsumoto K, Samoylenko I, Drancourt M, et al. *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with Dermacentor ticks in Europe and Russia. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2008; 58(Pt 7):1635-9.
9. Ibarra V, Santibañez S, Blanco JR, Santibañez P, et al. *Rickettsia rioja* aetiological agent of DEBONEL/TIBOLA: clinical and epidemiological features. In *6th International Meeting on Rickettsiae and Rickettsial Diseases*. 2011 5-7 June; Heraklion, Crete (Greece). Abstract O005.
10. Martínez Castillón D, Doste Larrull DI, Sanz Cardiel A, Rodríguez Mañas J. Rickettsiosis, un caso de TIBOLA. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016; 18(70):157-60.
11. Rael DA, Galante D, Pugliese N, Salandra G, et al. Spotted fever group rickettsiae associated with ixodid ticks in wild environment in Southern Italy. *Microbiologyopen*. 2018; 7(1):e00527.
12. Cicculi V, Oscar M, Casabianca F, Villechenaud N, et al. Molecular Detection of Spotted-Fever Group Rickettsiae in Ticks Collected from Domestic and Wild Animals in Corsica, France. *Pathogens*. 2019; 8(3):E138.

13. Parola P, Rovero C, Rolain JM, Brouqui P, et al. *Rickettsia slovaca* and *R. raoultii* in Tick-borne Rickettsioses. *Emerging Infect Dis.* 2009; 15(7):1105-8.
14. Anda P, Blanco JR, Jado I, Marín M, et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por patógenos bacterianos emergentes: *Anaplasma*, *Bartonella*, *Rickettsia*, *Tropheryma whippelii*. En: Cercenado E, Cantón R (eds.). *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Madrid: SEIMC; 2007(27).
15. Sanfeliu I, Pons I, Segura F. Rickettsiosis en nuestro entorno. *Jano (Barc)*. 2008; (1689):21-4.

Ingesta de cuerpos extraños magnéticos en la edad pediátrica. Caso clínico de localización y extracción endoscópica con ayuda de un imán

Ingestion of magnetic foreign bodies during the paediatric age. Case report, location and endoscopic extraction aided by a magnet

Dra. Isabel Bada-Bosch^a, Dra. Laura Pérez Egidio^a, Dra. María A. García-Casillas Sánchez^a,
Dr. Agustín del Cañizo López^a, Dra. María Fanjul Gómez, Dr. Manuel De La Torre Macías^a y
Dr. Javier Ordoñez Pereira^a

RESUMEN

La ingesta accidental de más de un imán puede producir complicaciones graves. Los protocolos actuales recomiendan la extracción endoscópica de ser posible. El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico de una ingesta de dos imanes y la técnica endoscópica de extracción. Niño de 11 años que acudió a Urgencias tras la ingesta de dos imanes, asintomático. En la radiografía de abdomen, se identificaron dos cuerpos extraños radiopacos, aparentemente unidos, en la cámara gástrica. Se realizó una endoscopia bajo anestesia general en quirófano. Para facilitar la extracción, se colocó, encima de la pared abdominal, a nivel gástrico, un imán de neodimio. En la endoscopia, se observaron dos pequeños imanes localizados y fijados en la cara anterior del estómago. Una vez localizados, se retiró el imán externo y se procedió a su extracción con cesta.

Palabras clave: ingestión de tóxicos, imanes, neodimio, endoscopia del sistema digestivo.

ABSTRACT

The ingestion of more than one magnet can cause multiple complications. Current protocols recommend endoscopic extraction if possible. We report a patient who swallowed two magnets and the endoscopic extraction technique. An 11-year-old boy presented at the Emergency Room after ingesting two small magnets, being asymptomatic. In the abdominal x-ray two radiopaque bodies were identified at the gastric chamber, apparently together. A gastroscopy was done in the operating room under general anaesthesia. To enable the extraction, a neodymium magnet was placed externally at the abdominal wall. In the endoscopic image, the two magnets were fixed to the anterior gastric wall. Once located, the neodymium magnet was removed and the two magnets were retrieved with an endoscopic basket.

Key words: toxic ingestion, magnets, neodymium, digestive system endoscopy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e296>

Cómo citar: Bada-Bosch I, Pérez Egidio L, García-Casillas Sánchez MA, del Cañizo López A, et al. Ingesta de cuerpos extraños magnéticos en la edad pediátrica. Caso clínico de localización y extracción endoscópica con ayuda de un imán. Arch Argent Pediatr 2020;118(3):e296-e299.

INTRODUCCIÓN

La sospecha de ingestión de cuerpos extraños es un motivo de consulta relativamente frecuente en la urgencia pediátrica. El 80-90 % de ellos pasan por el tracto gastrointestinal sin incidencias,¹⁻³ por lo que es necesaria la intervención en únicamente un 10-20 % de los casos^{4,5} y hay complicaciones graves en menos del 1 %.¹⁻⁶

La ingestión de imanes no debe englobarse en la misma categoría que cualquier otro objeto, debido al potencial riesgo de complicaciones observadas tras la ingestión múltiple por necrosis de los tejidos interpuestos entre los imanes adheridos entre sí. De Roo et al.⁷ realizaron una revisión de casos de la literatura y encontraron un 33 % de pacientes sin complicaciones; en el resto, registraron perforaciones múltiples y necrosis (el 34,3 %), imán atascado en asas (el 6 %), perforación (el 6 %), úlcera (el 4,5 %), obstrucción (el 3 %), fístula (el 3 %) y vólvulo (el 1,5 %).

Debido a la alta prevalencia de complicaciones graves tras la ingesta de más de un imán, la mayoría de los autores apoyan su extracción (endoscópica o quirúrgica). Se presenta un caso clínico de ingestión de dos imanes y el método de extracción endoscópica que se realizó.

CASO CLÍNICO

Niño de 11 años que acudió a Urgencias tras la ingesta de dos imanes de manera consecutiva. Se trató de un paciente sano sin antecedentes psicológicos o psiquiátricos que, jugando con los

a. Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Isabel Bada-Bosch: isabel.bada.bosch@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-4-2019

Aceptado: 16-10-2019

imanes, los había ingerido voluntariamente. Tras ello, realizó una ingesta de líquidos. Interrogado, el paciente no refirió una motivación concreta.

Al llegar al Servicio de Urgencias, se encontraba asintomático y tenía una exploración física normal. Se realizó una radiografía de abdomen, en la que se identificaron dos cuerpos extraños radiopacos redondeados de densidad metálica de 2,7 mm cada uno. Se encontraban, aparentemente, unidos, sin plano de separación entre ellos y alojados en la cámara gástrica. No se observaron signos de perforación u obstrucción intestinal (Figura 1).

De acuerdo con el protocolo de nuestro centro, se decidió la exploración endoscópica urgente para la extracción. Se realizó una endoscopia digestiva alta bajo anestesia general en quirófano. Se observó contenido gástrico abundante sin poder localizar los imanes. Se procedió a la colocación, en la pared abdominal, a nivel gástrico, de un imán de neodimio (utilizado de manera rutinaria en la configuración de los marcapasos) (Figura 2).

FIGURA 1. Radiografía de abdomen. Se observan dos cuerpos radiopacos de 2,7 mm en la cámara gástrica (flecha). No hay datos de perforación u obstrucción



Tras esto, en la endoscopia, se observaron dos pequeños imanes fijados a la cara anterior del estómago. Una vez localizados, se colocó una cesta endoscópica bajo ellos; se retiró el imán de la pared abdominal y se procedió a la extracción de los imanes (Figura 3).

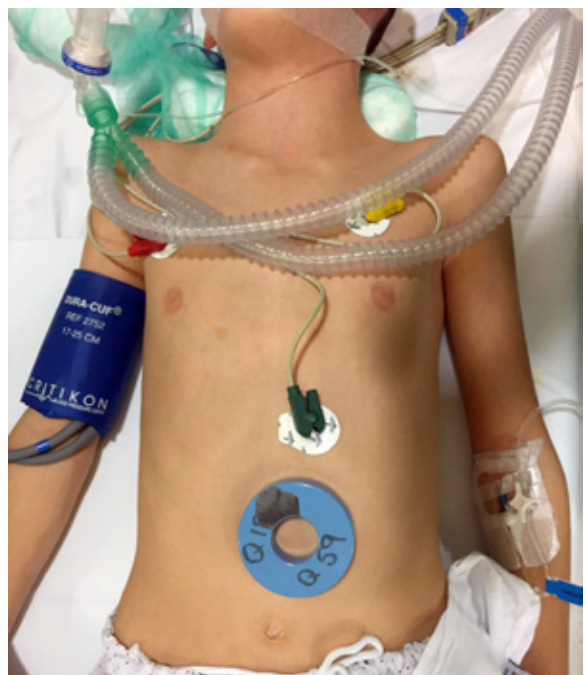
El paciente inició la tolerancia oral y fue dado de alta ese mismo día sin complicaciones posteriores. No requirió seguimiento posterior en consultas ni ha visitado luego el Servicio de Urgencias por motivos relacionados con este episodio.

DISCUSIÓN

En los últimos años, se ha producido un aumento significativo en la incidencia de ingestión de imanes en la población pediátrica.⁵ En un estudio realizado en EE. UU., se señalaron 16 386 casos en un período de 10 años, y la incidencia fue 8,5 veces superior a la detectada en los años anteriores (de 0,45/100 000 a 3,75/100 000), con un aumento anual de hasta un 75 %.⁸

La epidemiología de la ingestión de cuerpos magnéticos difiere de la del resto de los cuerpos extraños. Se ha registrado una edad media superior⁹ con dos picos de incidencia a los 2-4 años y 8-10 años.⁷ En cuanto a la clínica, hasta

FIGURA 2. Imán de neodimio sobre la pared abdominal del paciente



un 39 % de los pacientes están asintomáticos en el momento de consulta,⁹ y el resto presenta dolor abdominal como síntoma más frecuente junto con otros síntomas gastrointestinales inespecíficos.^{1,6}

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, debido a la dificultad de realizar una historia clínica en niños pequeños y a las ingestas inadvertidas por los padres. La prueba diagnóstica de primera elección es la radiografía de abdomen y/o de tórax, que siempre debe realizarse en dos proyecciones. El manejo posterior es controvertido y se han propuesto múltiples algoritmos a lo largo de los años.

Como cuerpo extraño único, el imán es raramente causante de complicaciones, pero, con la ingesta de varios o de un imán junto con material imantable, se han observado complicaciones graves. En un estudio retrospectivo, se vio que hasta un 67 % de los pacientes con ingesta de imanes había ingerido más de un imán o un imán junto con un objeto metálico.⁹ En ausencia de una historia clínica que establezca de manera clara la ingesta única, debe asumirse una posible ingesta múltiple, ya que las radiografías pueden dar imágenes equívocas sobre si se trata de uno o varios cuerpos

extraños y si están o no unidos sin plano de separación entre ellos. Existen múltiples artículos que hacen referencia a este fenómeno^{5,9,10} y las complicaciones que conllevan.

Con respecto al manejo en casos de sospecha de ingestión de imanes, existen opiniones diversas. La mayoría de los autores coinciden en que la ingesta confirmada de un único imán debe tratarse de manera conservadora,^{2-4,6,9,11,12} salvo que existan factores de riesgo (alteraciones anatómicas, alta probabilidad de ingesta de un segundo imán).^{11,13} Cuando se trata de más de un cuerpo extraño, si se encuentra proximal al ángulo de Treitz, la opinión común es la extracción endoscópica.^{1-6,9-11}

Las disparidades aparecen con el manejo de varios imanes pasado el ángulo de Treitz, cuando algunos abogan por un manejo más conservador con ingreso y seguimiento radiológico,^{2,4-6,9,11} y otros, considerando el riesgo de complicaciones mayor que el de la cirugía, prefieren la laparoscopia exploradora o incluso la laparotomía.^{1,10,12} La mayoría de los que apoyan el manejo conservador eligen la extracción si existen (inicialmente o tras observación) síntomas o no hay progresión radiológica.

El paciente de nuestro caso había ingerido dos imanes, que, en la radiografía, se mostraban en la cámara gástrica y se encontraba asintomático. En estas circunstancias, la mayoría de los autores están de acuerdo con el manejo mediante la extracción endoscópica. Esta debe realizarse de manera urgente para evitar la progresión más allá del ángulo de Treitz, que imposibilitaría la extracción. Debido a la urgencia del procedimiento, no se puede esperar el tiempo de ayunas adecuado. Por este motivo, la cámara gástrica puede tener contenido alimenticio que dificulte la localización del cuerpo extraño, más si este es de pequeño tamaño, como en el caso de nuestro paciente (2,7 mm). Además, los dispositivos para la extracción endoscópica de cuerpos extraños no siempre tienen la fuerza necesaria, especialmente, si se trata de múltiples imanes adheridos¹⁴ y, en muchas ocasiones, no están adaptados al tamaño pediátrico.

Debido a estos inconvenientes, la extracción de imanes de pequeño tamaño se plantea como un escenario de mayor dificultad que otras endoscopías y para el que no se han diseñado todavía dispositivos pediátricos adecuados. Existen recogidos casos en la literatura del uso de imanes fijados al material endoscópico o a sondas nasogástricas para la extracción de

FIGURA 3. Imanes ingeridos sobre el imán de neodimio, tras la extracción



cuerpos metálicos.¹⁵ Sin embargo, no se han encontrado casos de uso de imanes externos para la localización del cuerpo extraño como el nuestro. Se presenta el caso como método novedoso de ayuda a la localización y extracción de imanes y otros cuerpos extraños magnéticos. Se trata de un método de sencilla aplicación, asequible en cualquier centro, sin riesgos para el paciente y que facilita, en gran medida, la extracción de cuerpos extraños en estómagos llenos.

En conclusión, la extracción endoscópica es el manejo adecuado de la ingestión de cuerpos extraños magnéticos que no han sobrepasado el ángulo de Treitz. Sin embargo, esta se dificulta por el contenido alimenticio en el tracto digestivo y la poca adecuación para este objetivo de los dispositivos endoscópicos. El uso de imanes potentes de forma externa para su localización y extracción se presenta como un método sencillo, sin riesgos y útil en estos casos. ■

REFERENCIAS

1. Liu S, Li J, Lv Y. Gastrointestinal damage caused by swallowing multiple magnets. *Front Med*. 2012;6(3):280-7.
2. Wildhaber BE, LeCoultré C, Genin B. Ingestion of magnets: innocent in solitude, harmful in groups. *J Pediatr Surg*. 2005;40(10):e33-5.
3. Othman MY, Srihari S. Multiple magnet ingestion: The attractive hazard. *Med J Malaysia*. 2016;71(4):211-2.
4. Chung JH, Kim JS, Song YT. Small bowel complication caused by magnetic foreign body ingestion of children: two case reports. *J Pediatr Surg*. 2003;38(10):1548-50.
5. Butterworth J, Feltis B. Toy magnet ingestion in children: revising the algorithm. *J Pediatr Surg*. 2007;42(12):e3-5.
6. Tsai J, Shaul DB, Sydorak RM, Lau ST, et al. Ingestion of magnetic toys: report of serious complications requiring surgical intervention and a proposed management algorithm. *Perm J*. 2013;17(1):11-4.
7. De Roo AC, Thompson MC, Chounthirath T, Xiang H, et al. Rare-earth magnet ingestion-related injuries among children, 2000-2012. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52(11):1006-13.
8. Abbas MI, Oliva-Hemker M, Choi J, Lustik M, et al. Magnet ingestions in children presenting to US emergency departments, 2002-2011. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1):18-22.
9. Sola R Jr, Rosenfeld EH, Yu YR, St Peter SD, et al. Magnet foreign body ingestion: rare occurrence but big consequences. *J Pediatr Surg*. 2018;53(9):1815-19.
10. Cho J, Sung K, Lee D. Magnetic foreign body ingestion in pediatric patients: report of three cases. *BMC Surg*. 2017;17(1):73.
11. Kramer RE, Lerner DG, Lin T, Manfredi M, et al. Management of ingested foreign bodies in children: a clinical report of the NASPGHAN Endoscopy Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(4):562-74.
12. Waters AM, Teitelbaum DH, Thorne V, Bousvaros A, et al. Surgical management and morbidity of pediatric magnet ingestions. *J Surg Res*. 2015;199(1):137-40.
13. Jagadisan B, Biswal N. Single Magnet Ingestion-Individualizing the Algorithm. *Indian Pediatr*. 2015;52(6):536.
14. Hodges NL, Denny SA, Smith GA. Rare-Earth Magnet Ingestion-Related Injuries in the Pediatric Population: A Review. *Am J Lifestyle Med*. 2015;11(3):259-63.
15. Coash M, Wu GY. Endoscopic removal of a long sharp metallic foreign body by a snared magnet: an attractive solution. *J Dig Dis*. 2012;13(4):239-41.

Síndrome de osteoporosis-pseudoglioma: a propósito de un caso pediátrico de osteoporosis primaria

Osteoporosis-pseudoglioma Syndrome: a pediatric case of primary osteoporosis

Dra. Débora Braslavsky^a, Bioq. Paula Scaglia^a, Dra. Nora Sanguinetti^a, Dra. Miriam Aza-Carmona^{b,c,d}, Dr. Julián Nevado Blanco^{b,c}, Dr. Pablo D. Lapunzina Badia^{b,c,d}, Dra. María del C. Fernández^e, Dra. Olivia Ruiz^a, Dra. Alejandra Carmona^f, Dra. Marina Szlagos^g, Dra. Claudia Arberas^e, Dr. Hamilton Cassinelli^a, Dra. Karen Heath^{b,c,d}, Dr. Rodolfo Rey^a y Dr. Ignacio Bergadá^a

RESUMEN

La osteoporosis es un trastorno para tener en cuenta en niños con patologías crónicas graves o con algunas enfermedades genéticas que predisponen al incremento de la fragilidad ósea. La osteoporosis primaria es una entidad con etiologías emergentes y puede ocurrir en forma sindrómica. La asociación con pliegues retinianos congénitos debe orientar al diagnóstico de osteoporosis-pseudoglioma (OMIM 259770), síndrome poco frecuente (prevalencia de 1/2 000 000), que se origina por la pérdida de función de la proteína LRP5 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 5*) y compromete la vía de señalización de Wnt/ β -catenina.

Se presenta el caso de un niño con pliegues retinianos congénitos, ceguera progresiva y múltiples fracturas cuyo estudio clínico, bioquímico y genético confirmó el diagnóstico de osteoporosis primaria debido a una nueva variante inactivante en el gen LRP5 en homocigosis.

Palabras clave: osteoporosis, pediatría, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, fracturas óseas, ceguera.

ABSTRACT

Osteoporosis should be considered in children with severe chronic diseases or in association with some genetic diseases that bear an increased risk of bone fragility. Primary osteoporosis is an entity in which emerging aetiologies are being recognized. Its association with congenital retinal folds should guide the diagnosis to the Osteoporosis-Pseudoglioma syndrome (OMIM 259770), a rare disease (prevalence of 1/2 000 000), caused by the loss of function of the protein LRP5 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 5*) resulting in the alteration of the Wnt/ β -catenin signalling pathway. We report the case of a child with congenital retinal folds, progressive loss of vision and multiple fractures whose clinical, biochemical and genetic studies confirmed the diagnosis of primary osteoporosis due to a novel homozygous inactivating variant in LRP5.

Key words: osteoporosis, pediatrics, osteoporosis-pseudoglioma syndrome, bone fractures, blindness.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e300>

- Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Fundación de Endocrinología Infantil (FEI), División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
- Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, España.
- Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España.
- Unidad Multidisciplinaria de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.
- Servicio de Genética, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Oftalmología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Débora Braslavsky: dbraslavsky@cedie.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-5-2019

Aceptado: 6-1-2020

Cómo citar: Braslavsky D, Scaglia P, Sanguinetti N, Aza-Carmona M, et al. Síndrome de osteoporosis-pseudoglioma: a propósito de un caso pediátrico de osteoporosis primaria. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e300-e304.

INTRODUCCIÓN

El hueso es un órgano metabólicamente activo. Desde la etapa fetal hasta la pubertad, los huesos largos experimentan un aumento de tamaño en el cartílago de crecimiento, clave para el crecimiento longitudinal, y, junto con el modelado óseo (formación ósea sin resorción previa y cambio de forma), le confieren al hueso su estructura normal. Otro proceso involucrado es la remodelación ósea, mediante la cual se reemplaza hueso viejo por nuevo, lo que permite la reparación y renovación del hueso a lo largo de la vida.

Los mecanismos fisiológicos subyacentes al modelado óseo dependen de la activación de las vías de señalización intracelular de los osteocitos e involucran factores como la esclerostina, el inhibidor de la vía WNT, el sistema RANK-RANKL.¹ El remodelado óseo consiste en la acción sinérgica de osteoclastos, que producen resorción

ósea, y osteoblastos, que reemplazan la superficie con matriz osteoide, luego mineralizada. Alteraciones en este sistema son responsables de diversas patologías óseas. Entre ellas, la osteoporosis es una enfermedad metabólica del hueso, caracterizada por la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y deterioro de la microarquitectura, que deriva en fragilidad ósea.² El diagnóstico de osteoporosis en pediatría se basa en los siguientes criterios: ≥ 1 fracturas vertebrales en ausencia de trauma o enfermedad local, o asociación de baja DMO (densitometría con puntaje Z de masa ósea ajustada para la talla < -2 desvíos estándar $-DE-$) e historia de fracturas significativas (≥ 2 fracturas de huesos largos en niños menores de 10 años o ≥ 3 a cualquier edad).³

La osteoporosis se distingue, según su origen, en primaria (OP) o secundaria a patologías crónicas y/o a sus tratamientos.⁴ La OP en pediatría es un trastorno infrecuente, de inicio temprano, con elevada morbimortalidad. Su etiología ha sido difícil de determinar y, por tanto, se la ha considerado, mayormente, como idiopática. Dentro de las patologías conocidas, las variantes en genes del colágeno de tipo I son las más frecuentes y dan origen a osteogénesis imperfecta. Actualmente, el espectro de trastornos con fragilidad ósea se ha expandido, lo que aporta nuevos conocimientos fisiopatológicos que optimizan el abordaje terapéutico y el asesoramiento genético.⁴

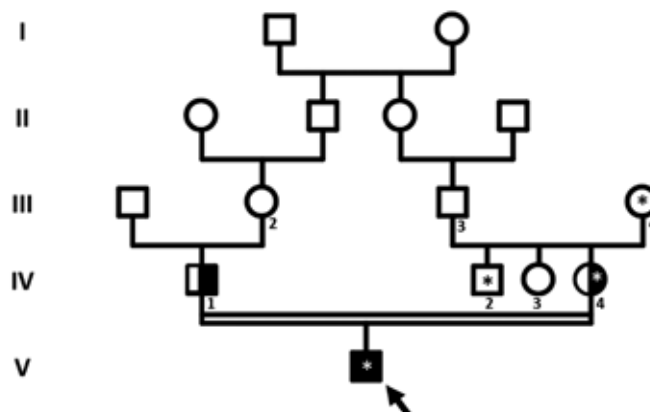
Caso clínico

Se presenta a un niño de 8,6 años, argentino nativo, hijo de padres consanguíneos, con antecedente de múltiples fracturas. Tenía antecedentes familiares de patología ocular (línea materna), pero no de fracturas (Figura 1). Había nacido a término, con peso (2920 g) y longitud (50,5 cm) adecuados para su edad gestacional, y microcefalia (perímetro cefálico de 32 cm). Durante el período neonatal, se diagnosticaron pliegues retinianos congénitos bilaterales, que provocaron un deterioro progresivo e irreversible de la visión y microftalmia. Recibió estimulación visual temprana, lo que facilitó su autonomía.

A los 5 años, presentó una fractura de muñeca y húmero en tallo verde luego de traumatismos banales. Ambas requirieron inmovilización y su consolidación fue normal. Al año siguiente, un golpe le provocó una fractura costal y, a los 7 años, una caída derivó en una fractura de húmero con desplazamiento tratada quirúrgicamente. A los 8 años, presentó lumbalgia secundaria al aplastamiento de dos vértebras dorsales (Figura 2).

Al momento del examen físico, se constató peso y talla en percentil 50, adecuada velocidad de crecimiento, microcefalia, ligera discrepancia de los miembros inferiores y cifosis, sin signos sugestivos de osteogénesis imperfecta. El desarrollo neuromadurativo era acorde a su edad cronológica.

Figura 1. Árbol genealógico que demuestra el lazo consanguíneo. La flecha señala el caso índice. El sombreado negro indica variante de LRP5, en estado homocigota (sombreado completo) y en estado heterocigota (sombreado parcial). Solo fue estudiada en el trío compuesto por el caso índice y sus padres. El asterisco indica individuos con patología ocular: desprendimiento de retina en III.4, IV.2 y IV.4, y glaucoma en IV.4



Los estudios radiológicos mostraron impronta costal, platispondilia y acuñaamiento vertebral. La anamnesis dirigida detectó ingesta pobre de lácteos, hábito sedentario y predisposición a traumatismos, relacionados con su baja visión. La evaluación bioquímica del metabolismo óseo resultó dentro de los parámetros normales, con cierta disociación entre marcadores de formación y resorción ósea (fosfatasa alcalina –FAL– en el tercio inferior y moderado aumento de β -Cross Laps) (Tabla 1). La densitometría ósea de la columna lumbar (Lunar DXA) demostró una DMO L2-L4 de 0,370 g/cm², puntaje Z -3,9 DE.

Con diagnóstico de osteoporosis, se indicó tratamiento con bifosfonato de última generación (ácido zoledrónico en infusión endovenosa a razón de 0,0125 mg/kg/dosis semestral durante dos años y luego anual, previo consentimiento informado); adecuación del aporte nutricional y ejercicio físico apropiado (reeducación postural global y fortalecimiento de abdominales). El tratamiento fue bien tolerado, y se observó la ganancia de DMO de 1,6 DE en el primer año y 2,1 DE luego de 3 años (DMO L2-L4 0,570 g/cm², puntaje Z -1,8 DE), y ligera recuperación de la forma de las vértebras afectadas (*reshape*), sin presentar nuevas fracturas. Continuó creciendo

adecuadamente e inició la pubertad a los 11,2 años. A los 12 años, suspendió el tratamiento con bifosfonatos; la DMO mejoró hasta -1,6 DE.

Los planteos diagnósticos incluyeron patologías crónicas, causas metabólicas (trastornos de glicosilación, homocistinuria), toxicidad medioambiental y causas genéticas. Habiéndose descartado causas de osteoporosis secundaria, se consideró el cuadro como OP sindrómica.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de genes responsables de OP y pliegues retinianos. *LRP5*, *FZD4* y *NDP* resultaron los genes candidatos. El antecedente de consanguinidad suponía una patología de herencia autosómica recesiva y, por ello, se realizó un estudio de *Single Nucleotide Polymorphism (SNP)-array* (850k, Illumina; Instituto de Genética Médica y Molecular –INGEMM–), en el que se detectaron regiones de pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 11 (11p15.1-11q13.3). Dado que el principal gen candidato, *LRP5*, mapeaba en 11q13.2, se jerarquizó su estudio mediante un panel de secuenciación masiva de displasias esqueléticas (SkeletalSeq.V7; INGEMM). Se evidenció una nueva variante sin sentido en *LRP5* (NM_002335.3:c.441G>A,p.Trp147Ter-p.W147*)

FIGURA 2. Radiografía de la columna de perfil. Las flechas señalan el acuñaamiento vertebral



TABLA 1. Estudios bioquímicos para la evaluación del metabolismo fosfocálcico y de causas prevalentes de osteoporosis secundaria (hipotiroidismo y celíaquía)

Laboratorio	Resultado	Referencia
Calcio (mg/dl)	10,3	8,4-10,2
Fósforo (mg/dl)	4,9	3,1-6,0
Magnesio (mg/dl)	1,9	1,7-2,2
FAL (U/l)	195	130-280
FAO (ng/l)	61,5	52-105
Proteínas totales (g/dl)	7,5	6-8
Albúmina (g/dl)	4,9	3,8-5,4
25-OH-vitamina D (ng/ml)	24	> 20
PTH (pg/ml)	54	< 70
β -Cross Laps (pg/ml)	1231	146-818
Calciuria/creatininuria 24 h	0,2	< 0,2
RTP (%)	91	> 85
TSH (uU/ml)	5,19	0,5-6,5
T4 libre (ng/dl)	1,29	0,8-2,2
Anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso IgA/IgG	Negativos	

FAL: fosfatasa alcalina; FAO: fosfatasa alcalina ósea; PTH: hormona paratiroidea; RTP: reabsorción tubular de fósforo; TSH: tirotrófina; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G.

en homocigosis en el paciente y heterocigosis en ambos progenitores. Se confirmó mediante secuenciación de Sanger y clasificada como patogénica según los criterios del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG).⁵

El gen *LRP5* (*low-density lipoprotein receptor-related-protein-5*) codifica para un receptor de un dominio transmembrana. Es un componente necesario para activar la vía de señalización Wnt/ β -catenina y se expresa en macrófagos oculares fetales, donde induce la apoptosis de células endoteliales, y en los osteoblastos, activa la proliferación e inhibe la apoptosis⁶ (Figura 3). La pérdida de función de *LRP5* afecta la vía Wnt/ β -catenina y altera la remodelación ósea con la consecuente aparición de OP y la apoptosis de las células endoteliales oculares con la generación de pliegues retinianos congénitos se conforma, en conjunto, el síndrome de osteoporosis-pseudoglioma (OPPG, OMIM 259770).^{6,7}

Los padres, portadores de la variante, no presentaron fracturas ni disminución de la DMO

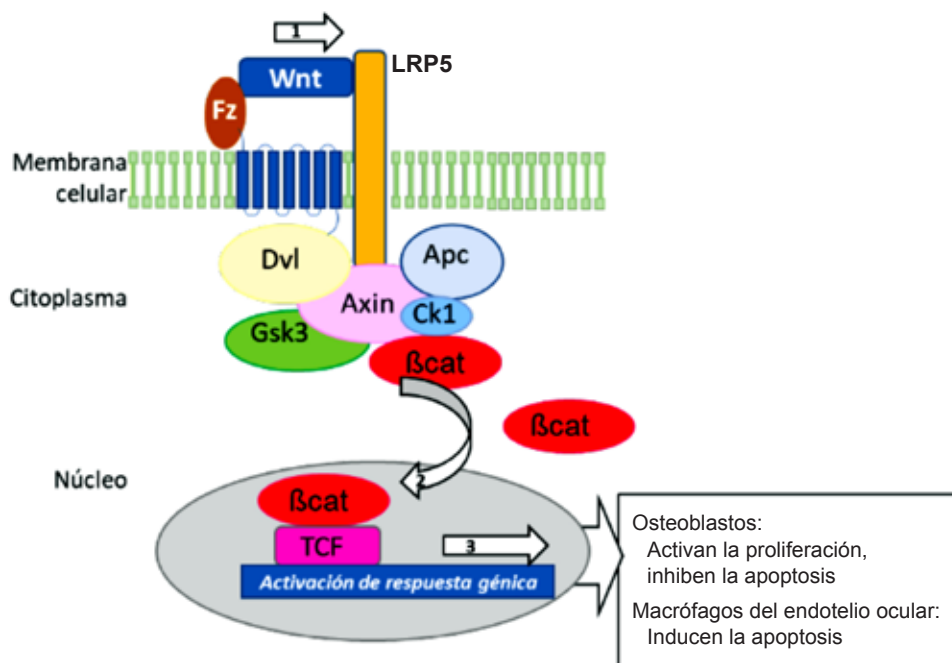
y recibieron asesoramiento genético. La madre presentó glaucoma, que no fue posible atribuir a la variante.

DISCUSIÓN

El abordaje de los niños con OP continúa siendo un desafío. Si bien muchos principios del manejo de la osteoporosis en los adultos pueden adaptarse a los niños, el desarrollo del esqueleto es complejo y da lugar a consideraciones en la infancia. A su vez, existen trastornos genéticos que predisponen a la fragilidad ósea y son responsables de OP de comienzo temprano.

Entre ellos, el OPPG, descrito en 1996,⁸ es un síndrome de herencia autosómica recesiva y se caracteriza por una alteración en la formación ósea y en la regresión vascular ocular fetal. La OP y los pliegues retinianos congénitos son sus manifestaciones clínicas patognomónicas. Se estima una prevalencia de 1/2 000 000, mayormente, en poblaciones consanguíneas.⁹ Las fracturas ocurren desde edades tan tempranas

FIGURA 3. Vía de señalización intracelular Wnt/ β -catenina y rol de *LRP5* en la osteogénesis y el desarrollo ocular.



La axina ensambla un complejo de proteínas que contiene β -catenina. En presencia de Wnt, se forma un complejo Wnt-Fz-LRP5 que recluta y degrada la axina, e inhibe su acción de fosforilación de β -catenina y consecuente acumulación de β -catenina. La formación de un complejo nuclear que se une al ácido desoxirribonucleico (ADN) activa la vía de respuesta génica, que deriva en el desarrollo óseo y ocular.

Modificado de Xi He, *Development*, 2004.

como 11 meses y la DMO promedio es -4 DE.¹⁰ La expresión fenotípica ocular varía y puede incluir pliegues retinianos, atrofia bulbar, cataratas, desprendimiento de retina, hasta ceguera. Otras características clínicas asociadas son microcefalia, hipotonía muscular, retraso mental, hiperlaxitud y mamelones preauriculares. Los parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico suelen ser normales.^{7,9}

El tratamiento disponible para la OP es sintomático y consiste en implementar hábitos nutricionales y de ejercicio que promuevan la salud ósea, y en administrar bifosfonatos, cuya función es inhibir la resorción ósea. En los pacientes con OPPG, se ha demostrado un incremento en la DMO por DXA con el uso de bifosfonatos (pamidronato y/o alendronato) pero con persistencia de fracturas, y, en 2 pacientes, el volumen trabecular permaneció bajo.^{9,11} Nuestro paciente no repitió fracturas. Resta evaluar si el tratamiento con ácido zoledrónico mejora, además de la DMO por DXA, el volumen trabecular. La duración del tratamiento no ha sido definida aún. Avances en este campo incluyen el uso de paratohormona 1-34 (teriparatida) como droga con función anabólica, solo aprobada para el tratamiento de osteoporosis en los adultos.¹²

En las patologías de herencia autosómica recesiva, el riesgo de recurrencia en cada embarazo es del 25 %, y la familia debe recibir asesoramiento genético. En coincidencia con otros casos reportados, los portadores de variantes nulas en LRP5 no presentaron fragilidad ósea.^{13,14} Para variantes con efecto dominante negativo o en familiares sin posibilidad de estudio molecular, se sugiere la evaluación ósea y oftalmológica.^{13,14}

El conocimiento de nuevas condiciones genéticas que explican los mecanismos fisiopatológicos subyacentes tanto de la OP como de la patología ocular poco frecuente amerita el abordaje interdisciplinario para pesquisar y anticipar comorbilidades, facilitar el asesoramiento genético e implementar terapias individualizadas. ■

REFERENCIAS

1. Saraff V, Högl W. Osteoporosis in children: diagnosis and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):R185-97.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for post-menopausal osteoporosis: report of a WHO study group. Geneva: WHO;1994.
3. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014;17(2):275-80.
4. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int*. 2016;27(7):2147-79.
5. Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC, McLaughlin HM, et al. Performance of ACMG-AMP Variant-Interpretation Guidelines among Nine Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. *Am J Hum Genet*. 2016;99(1):247.
6. He X, Semenov M, Tamai K, Zeng X. LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/beta-catenin signaling: arrows point the way. *Development*. 2004;131(8):1663-77.
7. Balemans W, Van Hul W. The genetics of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 in bone: a story of extremes. *Endocrinology*. 2007;148(6):2622-9.
8. Gong Y, Vikkula M, Boon L, Liu J, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, a disorder affecting skeletal strength and vision, is assigned to chromosome region 11q12-13. *Am J Hum Genet*. 1996;59(1):146-51.
9. Papadopoulos I, Bountouvi E, Attalakos A, Gole E, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: clinical, genetic, and treatment-response study of 10 new cases in Greece. *Eur J Pediatr*. 2019;178(3):323-9.
10. Cui Y, Niziolek PJ, MacDonald BT, Zylstra CR, et al. Lrp5 functions in bone to regulate bone mass. *Nat Med*. 2011;17(6):684-91.
11. Streeten EA, Ramirez S, Eliades M, Jaimungal S, et al. Fractures on bisphosphonates in osteoporosis pseudoglioma syndrome (OPPG): pQCT shows poor bone density and structure. *Bone*. 2015;77:17-23.
12. Minisola S, Cipriani C, Della Grotta G, Colangelo L, et al. Update on the safety and efficacy of teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19877994.
13. Maltese P, Ziccardi L, Iarossi G, Gusson E, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: Report of two cases and a manifesting carrier. *Ophthalmic Genet*. 2017;38(5):473-9.
14. Qin M, Hayashi H, Oshima K, Tahira T, et al. Complexity of the genotype phenotype correlation in familial exudative vitreoretinopathy with mutations in the LRP5 and/or FZD4 genes. *Hum Mutat*. 2005;26(2):104-12.

Enfermedad invasiva asociada a neumococo y síndrome urémico hemolítico, nuevo serotipo

Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome: new serotype

Dr. Lucas I. Lucarelli^a y Dra. Laura F. Alconcher^a

Colaboradores: Bioq. Celeste Martínez^b y Bioq. Daniela Napoli^c

RESUMEN

El síndrome urémico hemolítico asociado a *Streptococcus pneumoniae* (SUH-*Sp*) se define como anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia y lesión renal aguda, en un paciente con infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*). Varón de 2 años, con neumonía con derrame pleural por *Sp* aislado en hemocultivos y líquido pleural. A las 72 h, presentó palidez, decaimiento, quejido respiratorio y oliguria. En el análisis de laboratorio se encontró anemia, plaquetopenia, aumento de la urea, la creatinina y la lactato deshidrogenasa en sangre; coombs directa +; esquistocitos en frotis; fibrinógeno; coagulograma normal; dímero D aumentado. Orina con proteinuria y hematuria.

En Terapia Intensiva requirió asistencia respiratoria mecánica y transfusión con glóbulos rojos lavados; se recuperó progresivamente. El Instituto Malbrán informó serotipo 38 de *Sp*. Es el primer paciente comunicado con este serotipo.

Palabras clave: síndrome urémico hemolítico, *Streptococcus pneumoniae*, pediatría, neumonía, serotipo 38.

ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome (Sp-HUS) is defined as microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal injury, in a patient with *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) invasive infection. A 2-year-old boy was admitted with pneumonia and empyema. *Sp* was isolated from blood and pleural fluid cultures. After 72 h, the patient showed paleness, asthenia, respiratory whining and oliguria. Laboratory showed anemia, low platelets, increased blood urea, creatinina, lactate dehydrogenase, direct Coombs +, schistocytes, fibrinogen, normal coagulogram and increased D-dimer. Proteinuria and hematuria were detected

in urine. Mechanical ventilatory assistance and transfusions of washed red blood cells were required. The patient recovered progressively. *Sp* serotype 38 was isolated in the National Reference Laboratory "Malbrán". This is the first report associated to this serotype.

Keywords: hemolytic uremic syndrome, *Streptococcus pneumoniae*, pediatric, pneumonia, 38 serotype.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e305>

Cómo citar: Lucarelli LI, Alconcher LF. Enfermedad invasiva asociada a neumococo y síndrome urémico hemolítico, nuevo serotipo. Arch Argent Pediatr 2020;118(3):e305-e308.

INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico hemolítico asociado a *Streptococcus pneumoniae* (SUH-*Sp*) se define por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia y grado variable de lesión renal aguda, en un paciente con infección invasiva con este patógeno. El 72 % de los casos están asociados a neumonía; el 29 %, a meningitis, y el 5 %, a ambas.¹ La incidencia estimada es del 0,4 % al 0,6 %, aunque se sospecha que es una patología subdiagnosticada por la similitud con la coagulación intravascular diseminada (CID).² La epidemiología del SUH-*Sp* fue cambiando con la introducción de nuevas vacunas antineumocócicas.³ Se describe a un paciente con SUH-*Sp* asociado al serotipo 38.

CASO CLÍNICO

Se presenta a un niño de 2 años, previamente sano, con vacunas completas para el calendario nacional, quien consultó luego de 7 días de evolución de fiebre y tos asociadas a dificultad respiratoria. Al momento del ingreso, se encontraba febril, taquicárdico, taquipneico, con quejido y tiraje sub- e intercostal, con saturación de oxígeno del 96 % aire ambiente. En el examen físico, presentaba matidez ante la percusión en la base izquierda y ausencia de murmullo vesicular.

Se realizaron 2 expansiones con solución fisiológica a razón de 20 ml/kg, dipirona

a. Hospital Interzonal General Dr. José Penna, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

b. Servicio de Bacteriología, Hospital Municipal Leóndas Lucero, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

c. Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI)-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán".

Correspondencia:

Dr. Lucas I. Lucarelli: l_lucarelli@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-5-2019

Aceptado: 28-11-2019

endovenosa y se internó en la Sala de Pediatría con diagnóstico presuntivo de neumonía. En la radiografía de tórax, se observó una imagen radiopaca en la base izquierda y, por ecografía, derrame pleural homolateral. El laboratorio de ingreso mostró hematocrito (Hto): el 28 %; hemoglobina (Hb): 9,3 g/dl; glóbulos blancos (GB): 19 390 cél./mm³; plaquetas: 375 000 cél./mm³; proteína C reactiva (PCR): 271 mg/l (valor normal –VN– h'10 mg/l); urea: 24 mg/dl; creatinina: 0,27 mg/dl; proteínas totales: 7,4 g/l; albúmina: 3,3 g/dl; sodio (Na): 135 mEq/l; potasio (K): 3,8 mEq/l; cloro (Cl): 100 mEq/l. Se realizaron 2 hemocultivos; se colocó un tubo de drenaje y se obtuvo líquido pleural (LP) turbio, con proteínas: 46 g/l; albúmina: 21 g/l; GB: 46 996 cél./ul (polimorfonucleares: el 53 %). Se medicó con ceftriaxona (100 mg/kg/día).

A las 48 h, el paciente agravó su estado general, y se encontraba pálido, decaído,

quejoso, disneico, con respiración superficial y desaturación. Se repitió el análisis de laboratorio, con Hto: el 12 %; Hb: 4,1 g/dl; plaquetas: 45 000 cél./mm³; GB: 22 360 cél./mm³; urea: 114 mg/dl; creatinina: 1,41 mg/dl; Na: 134 mEq/l; K: 5,5 mEq/l; Cl: 114 mEq/l; albúmina: 2,2 g/dl; lactato deshidrogenasa (LDH): 10 654 UI/l. Ingresó a Terapia Intensiva y se le colocó asistencia respiratoria mecánica (ARM). Se recibieron resultados de ambos hemocultivos y cultivo de LP positivos a neumococo, por lo que se plantearon como diagnósticos presuntivos *SUH-Sp* y/o sepsis con CID. Se transfundió con glóbulos rojos (GR) lavados. No se detectó *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*; *STEC*, por sus siglas en inglés) en la materia fecal. Se solicitó coombs directa: positiva +++; frotis con presencia de esquistocitos. Fibrinógeno: 3,24 mg/dl (VN: 1,5-4,2); dímero D: 2001 ng/ml

TABLA 1. Análisis de laboratorio e intervenciones terapéuticas durante la internación

Fecha	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 14
Leucocitos (/mm ³)	21	30,9	27,3	31,4	24	14,4	11,7
Hematocrito (%)	10	32	23	26	25	23	34
Hb (g/dl)	3,5	10,6	8,1	8,5	8,2	7	11
Plaquetas (/mm ³)	43	40	40	140	140	200	210
Urea (g/l)	1,36	1,89	2,29	1,77	1,47	0,93	0,06
Creatinina (mg/l)	1,97	2,52	2,91	2,15	1,17	0,71	0,37
pH	7,23	7,27	7,29	7,26	7,36	7,39	
pCO ₂ (mmHg)	31,9	33,1	31,9	40	31,1	40	
Bicarbonato (mEq/l)	13,5	15,4	15,6	18	17,5	24,2	
Sodio (mEq/l)	139	141	140	139	143	145	
Potasio (mEq/l)	5,3	6,3	4,6	3,9	3	2,6	
Cloro (mEq/l)	103	107	104	105	106	106	
TGO (UI/l)	200	137	64		43		
TGP (UI/l)	23	16	16		17		
FAL (UI/l)	827	755	681		620		
Dímero D (ng/ml)				2001		2563	1045
Fibrinógeno (g/l)	3,24			1,96		3,63	
TP	21,6			16,1		18,3	
KPTT	31			23,3		26,9	
Concentración de protrombina (%)	44			82		65	
C3 C4 (mg/dl)	66 12						150 27
Terapéutica							
TGR lavados	XX				X		
Aporte de HCO ₃	X	X	X				
Poliestireno sulfonato de calcio/nebulizaciones B2	X	X	X				

TGR: transfusión de glóbulos rojos; Hb: hemoglobina; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; TGO: transaminasa glutámico-oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; FAL: fosfatasa alcalina; TP: tiempo de protrombina; KPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; C3: componente 3 del complemento; C4: componente 4 del complemento; HCO₃: bicarbonato.

(VN: < 250); TP 16"; concentración del 82 %; razón internacional normalizada (RIN): 1,13; tiempo de tromboplastina parcial activada (*Kaolin activated Partial Tromboplastin Time*; KPTT, por sus siglas en inglés): 23,3".

En los primeros 3 días de internación, declinó la función renal (creatinina máxima de 2,91 mg/dl), permaneció acidótico e hiperkalémico, y mantuvo ritmos diuréticos por encima de 0,5 ml/kg/h (Tabla 1). Orinas con 2 cruces de hematuria y proteinuria. Requirió ARM por 4 días y oxigenoterapia por 11 días. No necesitó diálisis. En 8 días, normalizó la función renal y el hemograma. A los 7 días, se retiró el tubo de drenaje pleural y, a los 16 días, fue dado de alta, con controles trimestrales.

La presencia de coombs directa positiva, esquistocitos, plaquetopenia, anemia hemolítica microangiopática y compromiso renal asociado a fibrinógeno, en reiteradas oportunidades, normal y la ausencia de sangrado activo o trombosis confirmó el diagnóstico de SUH-*Sp*. El serotipo detectado de *S. pneumoniae* en el Laboratorio Nacional de Referencia del INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" fue el 38. Actualmente, a 16 meses del debut de la enfermedad, el paciente se encuentra sin secuelas, con función renal normal, sin albuminuria ni hipertensión.

DISCUSIÓN

El SUH-*Sp* representa el 5 % de los casos de SUH y el 38-43 % de los SUH no asociados a infección por *STEC*.² Solo 2 de 500 pacientes con SUH atendidos en nuestro Hospital en los últimos 30 años fueron SUH-*Sp*. Se ha comunicado una mortalidad del 12 % en pacientes con SUH-*Sp*, que fue 4 veces mayor que la de los pacientes con SUH por *STEC*.¹ El neumococo puede dar compromiso renal a través de 3 mecanismos: necrosis tubular aguda en el contexto de *shock* séptico con CID, glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos y SUH-*Sp*. Este último diagnóstico, a veces, resulta difícil por ser muy infrecuente y porque, en muchas ocasiones, la clínica y el laboratorio semejan una CID. La presencia de coombs directa positiva, con niveles normales de fibrinógeno y ausencia de sangrado activo, apoyó el diagnóstico de SUH-*Sp* en el paciente presentado.

La patogenia del SUH-*Sp* aún no está clara. Uno de los mecanismos propuestos es que la neuraminidasa liberada por el neumococo rompería el ácido neuramínico que cubre el antígeno de Thomsen-Friedenreich (antígeno T)

presente en el glóbulo rojo, plaquetas, células endoteliales glomerulares y hepatocitos. Una vez expuesto el antígeno T, los anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) del suero, previamente formados, reaccionarían contra dicho antígeno e iniciarían la cascada de eventos que llevarían a SUH. De aquí la indicación de transfundir con GR lavados exentos de inmunoglobulinas. Sin embargo, esta explicación no es suficiente para comprender por completo la fisiopatogenia, porque el antígeno T se detecta en el 50 % de los pacientes con enfermedad invasiva por neumococo sin SUH-*Sp* y no se encuentra en todos los pacientes con SUH-*Sp*.^{4,5} Además, los anticuerpos IgM, anti antígeno T, son anticuerpos fríos, que no reaccionarían a 37 °C.⁶

La presencia de dímero D elevado y C3 bajo en nuestro paciente podría explicarse a través de estudios experimentales que han demostrado que el neumococo puede exponer proteínas de superficie del capilar, como la PspC y Tuf, capaces de clivar el plasminógeno, el cual se activaría a plasmina y esta lesionaría el endotelio y produciría una contracción de las células endoteliales y exposición del factor tisular, con activación de la coagulación local. Asimismo, la PspC puede interactuar con el C3, factor H y C4b. Alternativamente, se propone que la acción de la neuraminidasa podría interrumpir la unión del factor H del complemento, lo que resultaría en una incapacidad del factor B para unirse a C3-convertasa, la cual estaría permanentemente activada y llevaría a una lesión celular semejante a los SUH por mutaciones del complemento. Un trabajo reciente estudió el papel de complemento en 5 pacientes con SUH-*Sp* y encontró mutaciones patogénicas en 2 y haplotipos de riesgo en 3, lo que sugeriría que la infección por neumococo podría actuar como gatillo en un individuo susceptible por una mutación genética.⁷

El paciente presentado había recibido 3 dosis de Prevenar 13, que cubría contra los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19 A, 19F y 23F. Los serotipos de neumococo más frecuentemente comunicados capaces de producir SUH-*Sp* son 14, 6B, 9B, 19, 3, 8, 23F y 19A. Se ha descrito que, después del uso masivo de la vacuna 7-valente y, posteriormente, con la incorporación de la 13-valente, surgieron nuevos serotipos invasivos, por lo cual se recomendaría que las nuevas vacunas no incorporaran serotipos, sino que se dirigieran contra las tres neuraminidasas para prevenir, de esta manera, la infección neumocócica invasiva por distintos serotipos.⁸

El serotipo aislado en el paciente no está incluido en ninguna vacuna y tampoco ha sido descrito en los casos notificados de SUH-*Sp*. Si bien la vacuna disminuye el riesgo de enfermedad invasiva, siguen apareciendo nuevos serotipos no cubiertos por las vacunas.

El SUH-*Sp* es una enfermedad muy poco frecuente y muy grave, y es necesario un alto índice de sospecha para un diagnóstico precoz. Frecuentemente, en el curso de una sepsis, su diagnóstico se confunde con CID. Diferenciar entre estos 2 cuadros clínicos no es sencillo, y la coombs directa positiva es un dato clave para ello. El correcto diagnóstico es fundamental para, de ser necesario, transfundir con GR lavados y evitar agravar la hemólisis. Debería confirmarse la asociación de SUH-*Sp* con el serotipo 38 en futuras publicaciones de nuevos casos. ■

REFERENCIAS

1. Copelovitch L, Kaplan BS. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(11):1951-6.
2. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25(2):203-8.
3. Bender JM, Ampofo K, Byington CL, Grinsell M, et al. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome in Utah children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(8):712-6.
4. Geary DF. Hemolytic Uremic Syndrome and *Streptococcus Pneumoniae*: Improving our Understanding. *J Pediatr*. 2007; 151(2):113-4.
5. Huang DT, Chi H, Lee HC, Chiu NC, et al. T-antigen activation for prediction of pneumococcus-induced hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(7):608-10.
6. Prestidge C, Wong W. Ten years of pneumococcal-associated haemolytic uraemic syndrome in New Zealand children. *J Paediatr Child Health*. 2009; 45(12):731-5.
7. Szilágyi A, Kiss N, Bereczki C, Tálosi G, et al. The role of complement in *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(9):2237-45.
8. Janapatla RP, Chen CL, Hsu MH, Liao WT, et al. Immunization with pneumococcal neuraminidases NanA, NanB and NanC to generate neutralizing antibodies and to increase survival in mice. *J Med Microbiol*. 2018; 67:709-23.

Meningitis por *Streptococcus pyogenes*: informe de un caso pediátrico

Streptococcus pyogenes meningitis: a pediatric case report

Dr. Raúl O. Ruvinsky^{a,b}, Dra. Yamila Schindler^b, Dra. Gabriela Urman^b, Dra. Laura Cortés Lopera^b, Dra. Josefina Carrano^c, Dra. Ana L. Paolillo^b y Dr. Arnoldo Grosman^b

RESUMEN

La meningitis por estreptococo beta hemolítico, en particular del grupo A, o *Streptococcus pyogenes*, es una rara localización del grupo de infecciones invasivas por este microorganismo. Se presenta con frecuencia en niños sanos, sin factores predisponentes. Representa el 0,2-1 % de todas las meningitis. Generalmente, se instala por diseminación de la infección de un foco cercano. El agregado de clindamicina mejora la eficacia del tratamiento por su acción de inhibición de la síntesis proteica, que incluye la producción de toxina. La clindamicina incrementa la acción bactericida al actuar sobre el ribosoma bacteriano. La patogenia de la enfermedad no es clara; se propuso la asociación con exotoxinas. La coinfección con el virus influenza favorecería infecciones invasivas.

Se presenta el caso de un niño de 6 años de edad previamente sano con diagnóstico de meningitis por estreptococo beta hemolítico del grupo A, localización poco frecuente en niños. **Palabras clave:** meningitis, *Streptococcus pyogenes*, infección invasiva.

ABSTRACT

Beta hemolytic particularly of group A *Streptococcus* meningitis, is a rare site of the group of invasive infections caused by this microorganism. It occurs frequently in healthy children, without predisposing factors. It represents 0.2-1 % of all meningitis. It is usually installed by dissemination from a nearby focus. The addition of clindamycin improves the treatment efficacy by inhibition of bacterial protein synthesis, including toxin production. The pathogenesis of the disease is not clear, the association with exotoxins was proposed. Co-infection with the influenza virus would favor invasive infections.

We present this case of a previously healthy 6-year-old boy with a diagnosis of beta hemolytic *Streptococcus* meningitis group A, a rare location in children.

Key words: meningitis, *Streptococcus pyogenes*, invasive infection.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e309>

a. Prof. titular consulto de Pediatría, Univ. de Buenos Aires.

b. Departamento de Salud Materno Infantil, Universidad Maimónides, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

c. Obra Social de los Empleados de Comercio (OSECAC), Consultorios Externos de Pediatría.

Correspondencia:

Dr. Raúl O. Ruvinsky: rauloscarruvinsky@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 28-5-2019

Aceptado: 16-10-2019

Cómo citar: Ruvinsky RO, Schindler Y, Urman G, Cortés Lopera L, et al. Meningitis por *Streptococcus pyogenes*: informe de un caso pediátrico. Arch Argent Pediatr 2020;118(3):e309-e312.

INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus pyogenes* o estreptococo grupo A (EGA) es un coco Gram-positivo en cadenas que produce una zona clara de hemólisis en las placas de agar sangre (hemólisis β). Puede encontrarse colonizando la orofaringe y como flora de la piel. Puede causar infecciones de bajo riesgo: amigdalofaringitis, impétigo, escarlatina; con menor frecuencia, erisipela, otitis media aguda (OMA), sinusitis, mastoiditis. Se relaciona con afecciones no supurativas: fiebre reumática, glomerulonefritis postestreptocócica, en franca disminución por la indicación temprana de penicilina en casos de faringitis.

La tipificación del gen *emm*, factor principal de virulencia presente en la proteína M del EGA, es una herramienta epidemiológica importante por su relación con presentaciones específicas de la infección.¹ Se identificaron más de 200 tipos; el *emm* 1 sería el más relacionado con infecciones invasivas.

El EGA puede producir infecciones invasivas siempre graves; osteomielitis, neumonía, bacteriemia, sepsis; raramente, procesos con alta mortalidad, como fascitis necrotizante, shock tóxico.² También alejadas por compromiso inmunológico, como fiebre reumática en franca disminución. La meningitis y el absceso cerebral son localizaciones extremadamente raras en la era antibiótica, sin cambios a través del tiempo, como se informó en un estudio europeo.³ La coinfección con virus, en particular influenza, debe ser considerada como importante factor de riesgo.

El Centro de Control de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) de Atlanta, EE. UU., informó, para el año 2015, 1 200 000 casos anuales de meningitis bacteriana (MB), la mayoría por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Listeria monocytogenes*. En el mismo período, ocurrieron 15 440 casos

de infecciones invasivas por EGA: celulitis (el 39 %), bacteriemia primaria (el 19,6 %), neumonía (el 14,1 %).⁴ El EGA representa el 0,2-1 % de todas las meningitis. La penicilina es electiva para el tratamiento de infecciones estreptocócicas. La clindamicina aumenta la eficacia cuando se asocia al β -lactámico.

Se reporta el caso de un niño previamente sano que desarrolló meningitis por *Streptococcus pyogenes* con evolución clínica favorable. El propósito de esta presentación es enfatizar que este microorganismo es también una causa de meningitis en niños sin inmunocompromiso.

CASO CLÍNICO

Niño de 6 años y 8 meses de edad que consultó por un cuadro febril con otalgia, cefalea, náuseas y vómitos, de 4 días de evolución, sin antecedentes de importancia y con vacunas completas para la edad. Fue llevado al Servicio de Urgencias por la intensificación de los vómitos. Al llegar, se comprobó somnolencia, disartria y desorientación, por lo que se decidió su internación en el Servicio de Pediatría del Hospital Español.

Con signos de síndrome meníngeo, se realizó, con la tomografía axial computada (TAC) previa del sistema nervioso central (SNC) normal, una punción lumbar, que obtuvo líquido cefalorraquídeo (LCR) patológico compatible con MB: 786/mm³ de leucocitos (glóbulos blancos -GB-); neutrófilos (N): el 36 %; glucosa: 14 mg/dl; proteínas: 0,291 g/l. El hemograma presentó leucocitosis con reactantes de fase aguda elevados: 28860 GB; N: el 85 %; proteína C reactiva: 18,23 mg/l; glucemia: 144 mg/dl.

En el hemocultivo por dos y el cultivo del LCR, se aisló *Streptococcus pyogenes* sensible a penicilina. Por presentar una infección invasiva por *Streptococcus pyogenes* con impacto meníngeo, fue derivado a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. Se indicó un esquema antibiótico con ceftriaxona de 14 días y clindamicina de 10 días por vía intravenosa. Los hemocultivos de control fueron negativos.

EVOLUCIÓN

A las 48 horas, presentaba una mejoría de la disartria y el nivel de conciencia. Al tercer día de internación, presentó síntomas de hipertensión endocraneana. Una nueva TAC informó edema cerebral leve, por lo que se indicó dexametasona por cuatro días. El examen oftalmológico mostró diplopía y estrabismo convergente, que sugirió

parálisis del VI par craneal bilateral asociada al cuadro meníngeo, por lo que se indicó oclusión alternante de los ojos. Con el diagnóstico de MB, con buena evolución y recuperado el cuadro neurológico, se otorgó el alta luego de 14 días de internación.

A las 48 h del alta, reingresó por presentar fiebre, cefalea y diarrea. El citoquímico del LCR, cultivos, TAC de cerebro y resonancia magnética nuclear (RMN) completa de la columna con gadolinio fueron normales. Se consideró probable un episodio de causa viral. Concurrió a controles ambulatorios con Infectología y Pediatría en forma periódica, y permaneció asintomático, sin estrabismo ni otras secuelas. La evaluación del sistema inmunitario fue normal.

DISCUSIÓN

Un estudio en Francia analizó las características de niños con meningitis en el período 2001-2012. Se detectaron 4564 casos, el 0,7 % por EGA. La edad media fue de 5,6 años. Clínicamente, fueron indistinguibles de meningitis causadas por otros patógenos.⁵ La tasa anual de meningitis por EGA sería de 0,06/100 000 niños por año con una mortalidad del 43 %.⁶

La penicilina es electiva para infecciones por EGA por penetrar bien las meninges y no haberse detectado resistencia. La ceftriaxona es efectiva para las bacterias patógenas prevalentes en meningitis de la comunidad.⁷⁻⁹ Cuando se aísla EGA como agente causal, el agregado de clindamicina incrementa la acción bactericida al actuar sobre el ribosoma bacteriano.¹⁰

El mecanismo de penetración del EGA al SNC es desde un foco contiguo de la vía respiratoria, como OMA, mastoiditis, faringitis; también a partir de infecciones de la piel, impétigo, varicela, escarlatina. Se presenta, con frecuencia, en niños sanos, sin factores predisponentes.¹¹

La patogenia de la enfermedad no es clara. El EGA produce gran variedad de enzimas y toxinas, que incluyen exotoxinas pirogénicas. Las exotoxinas A, B y C estimulan los linfocitos T y macrófagos, y producen *shock* y lesión tisular, responsables de la gravedad de las infecciones invasivas. Pueden ser demostradas por reacción en cadena de polimerasas (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés).

La variedad de formas clínicas de la infección estreptocócica en individuos infectados con la misma cepa se debería a una relación compleja entre la virulencia de la bacteria, el modo de

infección y la respuesta del huésped. En la patogenicidad del EGA, intervienen múltiples mecanismos: adhesión, invasión, acción de superantígenos con actividad tóxica.³

La proteína M ubicada en la pared celular, codificada por el gen *emm*, inhibe la opsonización y fagocitosis en ausencia del anticuerpo anti-M específico.¹² Se encuentra en desarrollo una línea informática que puede predecir los tipos de *emm* predominantes, que compara datos de la secuencia del genoma completo (WGS) con el tipo de *emm* hallado por el método tradicional. Más de 200 tipos de genes *emm* relacionados con proteína M fueron documentados. El tipo de *emm* es una importante herramienta de vigilancia epidemiológica, por su relación con presentaciones específicas de la infección.

Como la meningitis por EGA es infrecuente en niños, los datos de distribución de tipos de *emm* son escasos. El *emm 1* es el más asociado con infecciones de vías aéreas superiores e invasivas. En un estudio, *emm 1* fue uno de los 3 tipos prevalentes en 170 casos de meningitis por EGA.¹³ Se encuentra en evaluación una vacuna 30-valente, que tendría una cobertura del 77,8 %.¹⁴

En la Argentina, el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud informó, para 2018, a través del Boletín Epidemiológico Nacional, con datos aportados por el Laboratorio Nacional de Referencia Dr. Carlos G. Malbrán, un incremento de infecciones invasivas causadas por EGA. En la semana epidemiológica 36, se notificaron 5 casos pediátricos de enfermedad invasiva, con 2 fallecimientos: dos residentes en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y 3 en la provincia de Buenos Aires. A partir de la semana 37, se incorporó la vigilancia epidemiológica para infecciones invasivas por EGA; hasta la semana 40, se registraron 23 casos de infecciones invasivas, con 8 fallecimientos (el 34,8 %), que predominaron en invierno y en el comienzo de la primavera.

Para todas las edades, los serotipos prevalentes fueron M12, M1 y M3; los últimos 2, asociados a mayor gravedad, con mortalidad cercana al 30 % para la forma más grave (síndrome de shock tóxico estreptocócico, SSTE). A partir de 2017, se observó un incremento del aislamiento del serotipo M3, principalmente, en la población pediátrica; no se registraron resistencias antimicrobianas. Tuvieron antecedentes 9/23: 4 de infección respiratoria aguda viral, 2 de lesiones en la piel, 2 de varicela y 1 de escarlatina. Hubo coinfecciones en 3 casos: 2 de influenza y adenovirus, 1 de

metapneumovirus.¹⁵

Cuando se aísla EGA en el LCR, se requiere detectar focos iniciales de infección en el oído, la nariz, las fauces, la piel o en los focos profundos, como mastoiditis, fístula del SNC.⁶ Por la baja prevalencia, el curso clínico es menos conocido que en otras MB. Pueden presentarse complicaciones: sordera, retardo mental, convulsiones. El cuadro puede ocasionar secuelas neurológicas, como alteraciones visuales y problemas de conducta, que fueron descritas en el 46 % de los niños afectados.^{5,6} El seguimiento clínico debe incluir el control de la audición y del desarrollo neurológico. El EGA es muy rara causa de MB en niños, con mortalidad y secuelas elevadas, por lo que se considera de interés esta presentación. ■

REFERENCIAS

1. Pato C, Melo-Cristino J, Ramirez M, Friães A; Portuguese Group for the study of Streptococcal infections. *Streptococcus pyogenes* causing skin and soft tissue infections are enriched in the recently emerged *emm89* clade 3 and are not associated with abrogation of CovRS. *Front Microbiol.* 2018; 9:2372.
2. Mathur P, Arora NK, Kapil A, Das BK. Streptococcus pyogenes meningitis. *Indian J Pediatr.* 2004; 71(5):423-6.
3. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, et al. Epidemiology of severe *S. pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(7):2359-67.
4. Center for Disease Control Prevention. Active bacterial core surveillance report. Emerging infections program network. Group A Streptococcus. 2015. [Acceso: 17 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gas15.pdf>.
5. Levy C, Bidet P, Bonacorsi S, Béchet S, et al. Caractéristiques des méningites à streptocoque du groupe A de l'enfant. *Arch Pediatr.* 2014; 21(Suppl 2):S101-3.
6. De Almeida Torres RS, Fedalto LE, De Almeida Torres RF, Steer AC, et al. Group A streptococcus meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(2):110-4.
7. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(9):1267-84.
8. Kaplan EL, Johnson DR, Del Rosario MC, Horn DL. Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics: examination of 301 strains isolated in the US between 1994 and 1997. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18(12):1069-72.
9. Núñez Ramiro AG, Adell Sales A, Calderón Fernández RJ, Frasquet J, et al. Meningitis bacteriana aguda por *Streptococcus pyogenes*. *Ann Pediatr (Barc).* 2013; 78(2):135.
10. Randhawa E, Woytanowski J, Sibliss K, Sheffer I. *Streptococcus pyogenes* and invasive Central Nervous System infection. *SAGE Open Med Case Rep.* 2018; 6:2050313X18775584.
11. Armoni MV, Bereszyn E, Sáfiari M, Almeida F, et al. *Streptococcus pyogenes* meningitis in children: report of two cases and literature review. *Braz J Infect Dis.* 2007; 11(3):375-7.
12. Tuerlinckx D, Gueulette E, Loens K, Goossens H, et al. Group A streptococcal meningitis: *emm* type distribution and theoretical vaccine coverage in children. *Acta Clin Belg.* 2016; 71(3):138-41.

13. Wong CJ, Stevens DL. Serious Group A Streptococcal Infections. *Med Clin North Am.* 2013; 97(4):721-36.
14. Bidet Ph, Bonacorsi S. Facteurs de pathogénicité de *Streptococcus pyogenes*. *Arch Pediatr.* 2014;21(Suppl2):s54-61.
15. Argentina. Ministerio de Salud. Vigilancia de las enfermedades invasivas por *Streptococcus Pyogenes*. *BES.* 2018; 3(113)SE 40:20.

Toxocariosis visceral: un caso pediátrico atípico con vasculitis cutánea en la provincia de Buenos Aires, Argentina

Visceral Larva Migrans: A pediatric case of atypical presentation with cutaneous vasculitis in the province of Buenos Aires, Argentina

Dra. Elizabeth Y. Sapia^a, Dra. María F. Lascano^a, Dra. Gabriela Aboud^a, Dra. Tatiana Bendersky^a,
Dr. Guillermo Moscatelli^b, Dra. Mónica Dastugue^a y Dr. Jaime Altcheh^b

RESUMEN

La toxocariosis es una parasitosis generada por la larva del género *Toxocara* sp., que causa dos síndromes clásicamente definidos: larva *migrans* visceral o larva *migrans* ocular, dependiendo de la localización de la larva. Sin embargo, la mayor parte de los niños presenta una infección asintomática. El ser humano se comporta como un hospedador paraténico, en el que *Toxocara* sp. no llega a completar su ciclo biológico. Las manifestaciones clínicas pueden ser diversas y dependen del número y de la localización de las larvas enquistadas, así como de la respuesta inmune del huésped. En los últimos años, se ha descrito una relación entre *Toxocara* sp. y ciertas manifestaciones cutáneas.

Se describe el caso clínico de un lactante de 19 meses con toxocariosis visceral y manifestaciones cutáneas de vasculitis. Se detalla su forma de presentación, evolución clínica, metodología diagnóstica y terapéutica empleada.

Palabras clave: toxocariosis, manifestaciones clínicas, manifestaciones cutáneas, vasculitis.

ABSTRACT

Toxocariosis is a parasitic disease caused by the larvae from genus *Toxocara* sp. There are two classic syndromes described for this entity: visceral larva migrans and ocular larva migrans, depending on larvae localization. Human being behaves as an accidental host in which *Toxocara* sp. does not become an adult worm. This infection is generally asymptomatic but clinical manifestations can be diverse, and they vary according to number and localization of entrenched larvae and host's immune system. In the last years it has been studied a relation between *Toxocara* sp. and some cutaneous manifestations. We describe the case of a 19-month infant with visceral larva migrans and cutaneous manifestations from vasculitis, explaining its form of presentation, evolution, diagnose and treatment.

Key words: toxocariosis, clinical manifestations, skin manifestations, vasculitis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e313>

Cómo citar: Sapia EY, Lascano MF, Aboud G, Bendersky T, et al. Toxocariosis visceral: un caso pediátrico atípico con vasculitis cutánea en la provincia de Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e313-e316.

INTRODUCCIÓN

La toxocariosis es una de las enfermedades zoonóticas más frecuentes a nivel mundial. Su prevalencia es mayor en los países de clima tropical y subtropical. Los agentes causales son los parásitos nemátodos *Toxocara canis* y *cati*, cuyos hospedadores definitivos son los perros y los gatos, respectivamente. Estos animales alojan el parásito adulto en sus intestinos y eliminan, en sus heces, huevos que maduran en el medioambiente y permanecen infectivos durante años.

El ser humano es un hospedador accidental que se infecta mediante la ingesta de huevos presentes en la tierra y alimentos contaminados. El hábito de pica y la onicofagia predisponen a esta infección. Menos frecuentemente, puede ocurrir por la ingesta de larvas encapsuladas en carnes vacuna, ovina o aviar mal cocidas. Tras la ingestión del huevo, en el ser humano, la larva eclosiona, penetra la pared intestinal y migra por vía hematógena al hígado, los pulmones, los músculos, los ojos y el sistema nervioso central, entre otros.^{1,2}

Se describe una forma de presentación clínica de toxocariosis visceral con manifestaciones cutáneas en un lactante de 19 meses, su diagnóstico, evolución y tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente de 19 meses de edad de sexo masculino que consultó por un edema y lesiones purpúricas en los miembros inferiores asociados a fiebre de 48 horas de evolución. Se presentó en relativo buen estado general, febril, taquicárdico,

a. Clínica Pediátrica.

b. Servicio de Parasitología.

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez,
Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Elizabeth Y. Sapia: yamilasapia@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 3-7-2019

Aceptado: 10-10-2019

con un soplo sistólico de 2/6, taquipneico y normotenso. Se constataron adenopatías generalizadas, hepatomegalia, esplenomegalia y dolor ante la movilización de los miembros inferiores y ante la palpación de ambos gemelos. Presentó lesiones purpúricas no palpables en los miembros inferiores sin signos de flogosis ni godet.

En la anamnesis, surgió el hábito de pica durante los últimos 3 meses y que residía en una casa de material de la provincia de Buenos Aires, sin agua corriente ni cloacas. Utilizaban agua de pozo para el consumo, sin previo hervor. Su madre refería la ingesta frecuente de chacinados caseros de procedencia desconocida.

El análisis de laboratorio evidenció lo siguiente: leucocitosis ($22\,900\text{ mm}^3$), eosinofilia (8702 mm^3), anemia ($7,7\text{ g/dl}$) y trombocitosis ($697\,000\text{ mm}^3$), hiperproteinemia con hipoalbuminemia (proteínas totales: $11,8\text{ g/dl}$; albúmina: $2,5\text{ g/dl}$); enzimas musculares y hepáticas aumentadas (creatin-fosfocinasa –CPK–: 599 U/l ; transaminasa glutámico-pirúvica –TGP–: 51 U/l ; transaminasa glutámico-oxalacética –TGO–: 92 U/l); fosfatasa alcalina: 280 U/l ; lactato deshidrogenasa: 682 U/l ; coagulograma y sedimento de orina normales.

Se indicó, al ingresar, la transfusión de glóbulos rojos, que recibió sin complicaciones, y, con el diagnóstico presuntivo de infección bacteriana grave, inició el tratamiento con ceftriaxona. A las 48 horas, se suspendió luego de los cultivos negativos.

Se solicitaron, al ingresar, detección de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) para causas infecciosas posibles (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis A, B y C, *Toxoplasma gondii* y *Trichinella spiralis*), coproparasitológico seriado, examen en fresco de materia fecal y cultivo para *Strongyloides stercoralis*, sin hallazgos positivos.

El ecocardiograma y la radiografía de tórax se informaron como normales. Se realizó la serología para *Toxocara sp.*, que resultó positiva (método de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas –enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA, por sus siglas en inglés– $> 7,4$, valor normal –VN–: $1,1$). Se indicó, entonces, un fondo de ojo (sin lesiones) y una ecografía abdominal, que evidenció esplenomegalia y hepatomegalia con múltiples imágenes hipoecoicas compatibles con granulomas hepáticos (Figura 1).

Por confirmarse toxocariosis con afectación visceral sintomática, se indicó el tratamiento con albendazol (15 mg/kg/día) para recibir en 2 dosis por 14 días. Luego de 24 horas, se observó el aumento de la eosinofilia ($14\,220\text{ mm}^3$), con la mejoría de los edemas en los miembros inferiores. El tercer día, aparecieron lesiones en la piel, eritematosas, induradas (Figuras 2, 3, 4), y síndrome bronquial obstructivo con respuesta a broncodilatadores. En la radiografía de tórax, se observó infiltrado difuso.

Se consideró el cuadro secundario a la respuesta inmune por destrucción larvaria y se decidió agregar al tratamiento meprednisona (1 mg/kg/día) durante 72 horas. El niño evolucionó favorablemente con examen físico normal. Se indicó el egreso hospitalario luego de 1 semana de internación y completar el tratamiento con albendazol. El paciente continuaba el seguimiento ambulatorio en un centro de salud periférico cercano a su domicilio.

FIGURA 1. Ecografía hepática. Parénquima hepático con imágenes hipoecoicas redondeadas compatibles con granulomas

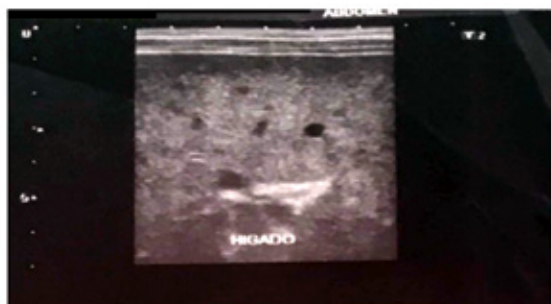


FIGURA 2. Cara externa de la pierna derecha. Lesión purpúrica, indurada, blanda, no adherida a planos profundos, dolorosa



DISCUSIÓN

La toxocariosis visceral afecta, principalmente, a niños de 2 a 7 años y se asocia al hábito de pica, exposición a perros y malas condiciones socioeconómicas. En la fase visceral, los órganos más afectados son el hígado y el pulmón. Puede haber compromiso sistémico con signos neurológicos, manifestaciones cutáneas y síntomas gastrointestinales.

En el análisis de laboratorio, se evidencia, frecuentemente, anemia, leucocitosis con marcada eosinofilia, hipergammaglobulinemia e hipoalbuminemia.^{3,4} *Toxocara* sp. es una de las principales causas de eosinofilia. Los antígenos larvarios son una mezcla de glicoproteínas con un componente alérgico y la migración de este parásito genera una reacción inmune de los linfocitos CD4 T *helper* de tipo 2 con aumento de interleuquinas IL-4, IL 5 e IL 10, y de la inmunoglobulina E y, en consecuencia, de los eosinófilos en la sangre y los tejidos.^{3,5}

Son varios los factores que contribuyen a la fisiopatología de las manifestaciones clínicas en el paciente: la reacción inflamatoria tisular generada por la larva, la cantidad de huevos ingeridos, el

sistema inmune del hospedero y su sensibilidad al conjunto de antígenos y sustancias secretadas por la larva. En los pacientes atópicos, la reacción inflamatoria es más grave. La respuesta inmune provocada por el antígeno larvario produce la infiltración eosinofílica de la piel y la liberación de proteína básica mayor e histamina, que genera prurito.^{3,6,7}

La toxocariosis es considerada un factor desencadenante de enfermedades alérgicas (asma y atopía) y, actualmente, existe fuerte evidencia de la asociación entre la infección por *Toxocara* sp. y algunas manifestaciones en la piel, como erupción transitoria, urticaria aguda y nódulos hipodérmicos.^{3,7} De estas, la más frecuente es la urticaria, que se manifiesta en un 28,5 % de los pacientes.^{5,8} En algunos casos, las manifestaciones en la piel pueden ser el único síntoma.^{5,9}

Además, ciertos estudios observacionales plantean la posibilidad de que la toxocariosis sea un cofactor de patologías crónicas dermatológicas, como urticaria crónica, prurigo, prurito y eccema.³ Un estudio poblacional pediátrico reportó que el 16 % de los pacientes con urticaria tenían serología positiva para *Toxocara* sp. y que el 46,5 % de los niños con serología positiva tenían urticaria, aunque se requerían estudios controlados para establecer una relación directa.¹⁰

En el caso clínico presentado, el paciente consultó por lesiones purpúricas en los

FIGURA 3. Cara interna del muslo derecho. Lesión purpúrica e indurada asociada a edema



FIGURA 4. Pie derecho con lesión purpúrica



miembros inferiores. Considerando la signo-sintomatología característica y la ausencia de criterios para patologías autoinflamatorias, se consideró el cuadro como vasculitis asociada a toxocariosis. En la búsqueda bibliográfica realizada, se encontraron 5 casos descritos de toxocariosis y vasculitis purpúrica asociada.¹¹ Posteriormente, durante el tratamiento, presentó erupción urticariforme secundaria a fenómenos de destrucción larvaria, ampliamente descritos en la bibliografía.

El diagnóstico de toxocariosis se logra con la sumatoria de los aspectos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio (eosinofilia persistente y serología reactiva, que detecta anticuerpos contra el antígeno larvario de excreción-secreción). El tratamiento es controvertido, ya que no está claro su beneficio. La infección, por lo general, es asintomática o subclínica y de evolución autolimitada, y la eficacia de los antihelmínticos es limitada. Además, el parásito puede sobrevivir en tejidos hasta por 10 años y, a mayor tiempo de infección, mayor compromiso ocular y del sistema nervioso. No existen estudios disponibles que permitan predecir qué porcentaje de pacientes asintomáticos desarrollarán lesiones oculares.^{12,13} La toxocariosis puede, incluso, reactivarse luego de largos períodos.

La droga de elección en pediatría es el albendazol, por presentar mejor farmacocinética que otros benzimidazólicos, como el mebendazol. Se administra en una dosis de 15 mg/kg/día durante dos semanas. Siempre que se indique tratamiento, debe considerarse que puede desencadenar un daño mayor que la evolución natural de la enfermedad, debido a los fenómenos inflamatorios secundarios a la lisis parasitaria.¹³ En los casos de manifestaciones respiratorias, cutáneas o inmunológicas, debe evaluarse individualmente la administración de corticoides, considerando que son el principal factor regulador de la respuesta inmune provocada por este helminto.^{13,14}

Es importante destacar que, finalizado el tratamiento, durante el seguimiento, el descenso en el número de eosinófilos se ha asociado a una adecuada respuesta terapéutica, a diferencia del título de anticuerpos, que puede tener un comportamiento errático.^{3,12,13} En países con inadecuados planes sanitarios, puede haber coinfección con otros nematodos, que pueden producir resultados falsos positivos serológicos, como *Ascaris lumbricoides*.¹⁴

Debe recordarse que la toxocariosis es una enfermedad zoonótica prevalente en pediatría, y que, realizado el diagnóstico y el tratamiento, se deben tomar las medidas preventivas que eviten la reinfección, con hincapié en el tratamiento antiparasitario de mascotas y en la educación en higiene. Es de vital importancia concientizar a la población sobre mantener alejados a los perros de los juegos infantiles y, así, evitar el contacto de estos con heces contaminadas. ■

REFERENCIAS

1. Ma G, Holland C, Wang T, Hofmann A, et al. Human Toxocariasis. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(1):e14-24.
2. Rubinsky-Elefant G, Hirata C, Yamamoto J, Ferreira M. Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. *Ann Trop Med Parasitol*. 2010; 104(1):3-23.
3. Gavignet B, Piarroux R, Aubin F, Millón L, et al. Cutaneous manifestations of human toxocariasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59(6):1031-42.
4. Markell EK, John DT, Krotoski WA. Signs and symptoms of parasitic disease. In: Markell EK, John DT, Krotoski WA (eds.). *Markell and Voge's medical parasitology*. Philadelphia: WB Saunders; 1999. Págs.465-78.
5. Minciullo P, Cascio A, Gangemi S. Association between urticaria and nematode infections. *Allergy Asthma Proc*. 2018; 39(2):86-95.
6. Mazur-Melewska K, Jonczyk K, Modlinska-Cwalinska A, Figlerowicz M, et al. Visceral larva migrans syndrome: analysis of serum cytokine levels in children with hepatic lesions confirmed in radiological findings. *Parasite Immunology*. 2014; 36(12):668-73.
7. Mohammadzadeh I, Riahi S, Saber V, Darvish S, et al. The relationship between Toxocara species seropositivity and allergic skin disorders: a systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Med Hyg*. 2018; 112(12):529-37.
8. Van Den Broucke S, Kanobana K, Polman K, Soentjens P, et al. Toxocariasis diagnosed in international travelers at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, from 2000 to 2013. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(3):e0003559.
9. Humbert P, Niezborala M, Salembier R, Aubin F, et al. Skin manifestations associated with toxocariasis: A case-control study. *Dermatology*. 2000; 201(3):230-4.
10. Matos Fialho M, Correa C, Lescano S. Seroprevalence of toxocariasis in children with urticaria: A population-based study. *J Trop Pediatr*. 2017; 63(5):352-7.
11. Zackoff M, Goodwin E, Arroyo M, Downes K, et al. Revisiting the History: Hypereosinophilia in a 4-year-old with purpura. *Hosp Pediatr*. 2015; 5(7):399-402.
12. Pawlowski Z. Toxocariasis in humans: clinical expression and treatment dilemma. *J Helminthol*. 2001; 75(4):299-305.
13. Altchek J, Nallar M, Conca M, Biancardi M, et al. Toxocariasis: aspectos clínicos y de laboratorio en 54 pacientes. *An Pediatr*. 2003; 58(5):425-31.
14. Nunez C, Tundisi R, García J, Heinemann M, et al. Cross-reactions between *Toxocara canis* and *Ascaris suum* in the diagnosis of visceral larva migrans by western blotting technique. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997; 39(5):253-6.

Bacteriemia por *Stenotrophomonas maltophilia* en niños: análisis de 10 años

Stenotrophomonas maltophilia bacteremia in children - A 10-year analysis

Dra. Ayşe Büyükcamlı^a, Dra. Asiye Bıçakcılı^b, Prof. Dr. Ali B. Cengiz^a, Prof. Dra. Banu Sancak^b, Prof. Dr. Mehmet Ceyhan^a y Prof. Dr. Ateş Kara^a

RESUMEN

Stenotrophomonas maltophilia es un microorganismo gramnegativo, multirresistente. La información sobre la bacteriemia por *S. maltophilia* en niños es limitada. Se revisaron los datos de 10 años de un hospital de niños de alta complejidad. Se incluyó a niños de 0 a 18 años con hemocultivos o cultivos del catéter positivos. Se identificaron 20 cepas de *S. maltophilia* en 12 niños con infección confirmada, cuya mediana de edad fue 28 meses (intervalo: 3,1-187,3). El índice de antibioticoterapia previa fue 83 %, con una mediana de tres antibióticos (intervalo: 0-7) en los 30 días previos a la bacteriemia por *S. maltophilia*. La infección relacionada con el catéter fue la principal fuente de infección (8/12). La mortalidad fue de 4/12; y en dos casos, estuvo asociada con neumonía. *S. maltophilia* puede considerarse un agente muy invasivo productor de bacteriemia en niños con enfermedad preexistente expuestos a antibióticos durante una hospitalización prolongada.

Palabras clave: bacteriemia, *Stenotrophomonas maltophilia*, infección relacionada con el catéter, niño, neumonía.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e317>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e317>

Cómo citar: Büyükcamlı A, Bıçakcılı A, Cengiz AB, Sancak B, et al. Bacteriemia por *Stenotrophomonas maltophilia* en niños: análisis de 10 años. Arch Argent Pediatr 2020;118(3):e317-e323.

INTRODUCCIÓN

Stenotrophomonas maltophilia es una bacteria aerobia, formadora de biopelícula, móvil, gramnegativa y no fermentadora de glucosa¹ que ha sido aislada en el suelo, el agua y las plantas,

además de en seres humanos y animales. Es capaz de colonizar distintos sitios, como las células epiteliales de las vías respiratorias y las superficies de los dispositivos médicos.² Inicialmente, se creía que la *S. maltophilia* tenía un bajo nivel de patogenia; sin embargo, en estudios recientes, se identificó como un microorganismo patógeno oportunista e intrahospitalario que se observa cada vez más frecuentemente.² Es particularmente común en los pacientes con inmunodepresión o que tienen una enfermedad preexistente grave, con un alto grado de morbimortalidad.

Las infecciones intrahospitalarias por *S. maltophilia* son frecuentes, pero también se han informado ocasionalmente casos extrahospitalarios.² Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección por *S. maltophilia* son la neumonía y la bacteriemia³ y, con menor frecuencia, endocarditis o infección ocular, osteoarticular, gastrointestinal, del sistema nervioso central, del aparato urinario o de la piel y partes blandas. En ocasiones, se asocia con choque séptico en los pacientes inmunodeprimidos y críticamente enfermos.¹

El tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia* representa un desafío significativo.^{1,2} La *S. maltophilia* exhibe resistencia intrínseca a muchos de los antibióticos de amplio espectro disponibles.⁴ Por lo tanto, la antibioticoterapia adecuada suele retrasarse.¹

Se ha informado sobre una cantidad limitada de estudios de casos y controles sobre la bacteriemia por *S. maltophilia*, y solo unos pocos informes describen la bacteriemia por *S. maltophilia* y sus características en la población pediátrica.⁵ No obstante, los pacientes pediátricos con bacteriemia por *S. maltophilia* tienen una elevada tasa de mortalidad, que varía del 6 % al 40 % y es similar a la informada en los adultos.⁶

El objetivo de este estudio fue identificar las características clínicas y microbiológicas de los pacientes pediátricos con bacteriemia por *S. maltophilia* durante un período de 10 años en nuestro centro.

- Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Turquía.
- Departamento de Microbiología Médica, Facultad de Medicina de Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Ayşe Büyükcamlı: dr.aysebaktir@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-6-2019

Aceptado: 17-10-2019

MÉTODOS

Pacientes y métodos

Diseño y entorno del estudio

Este estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico se llevó a cabo en el hospital pediátrico İhsan Doğramacı de Hacettepe Üniversitesi, un centro de referencia de alta complejidad con 270 camas en Ankara, Turquía. El estudio fue aprobado por el Consejo de Revisión Institucional de la Facultad de Medicina de Hacettepe Üniversitesi.

Recolección de datos y variables

Con este estudio retrospectivo de 10 años, se revisó a los pacientes pediátricos (de 0 a 18 años de edad) hospitalizados entre enero de 2007 y junio de 2017 con cultivos del catéter o hemocultivos que mostraron resultados positivos de *S. maltophilia*, además de síntomas clínicos de infección sistémica. Los datos microbiológicos (lugar de obtención de la cepa, resultados de la susceptibilidad, microorganismos concurrentes o persistentes, cepas de *S. maltophilia* aisladas en los 30 días previos) se confirmaron mediante el sistema de información de laboratorios microbiológicos. Los datos clínicos se recopilaban a partir de los registros médicos electrónicos y las historias clínicas de los pacientes. Los criterios de exclusión fueron edad >18 años y hemocultivo positivo sin signos ni síntomas clínicos adversos.

Identificación bacteriana y prueba de susceptibilidad antimicrobiana

Todas las muestras de sangre se obtuvieron de venas periféricas o una vía central. Las muestras de sangre se identificaron mediante pruebas convencionales, con el sistema de identificación BBL Crystal E/NF (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, Maryland, EE. UU.) o un sistema de espectroscopía de masas con desorción/ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo (bioMérieux, Francia). La susceptibilidad antibiótica se evaluó con el método Kirby-Bauer de difusión con discos, según las pautas del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, *Clinical and Laboratory Standards Institute*).^{7,8}

Definiciones

Se definió bacteriemia por *S. maltophilia* como, al menos, un hemocultivo positivo de *S. maltophilia* con signos clínicos de infección.³ Se aplicaron los criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

para definir la infección del torrente sanguíneo asociada con catéteres venosos centrales (CLABSI, *central-line-associated bloodstream infection*)⁹ (véase el Anexo para conocer las definiciones).

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa SPSS Statistics 22.0 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir las características basales de los pacientes. Las variables continuas de las características de los pacientes se resumieron como mediana e intervalo intercuartílico (IIC). Se estimaron la distribución de la frecuencia y los porcentajes para las variables categóricas.

RESULTADOS

Se identificaron 48 cepas de *S. maltophilia*. Sin embargo, se excluyeron 28 cepas debido a contaminación o datos clínicos insuficientes. Finalmente, se incluyeron solo 20 cepas de 12 pacientes con infección documentada clínicamente. No se observó colonización antes de la aparición de la infección en estos 12 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 28 meses (intervalo: 3,1 a 187,3 meses). La proporción de mujeres:varones fue de 1:1. Todos los pacientes tenían, al menos, una enfermedad preexistente, principalmente inmunodeficiencia y cardiopatía congénita. Se realizó una cirugía en cuatro pacientes y se observó que 10 habían recibido antibioticoterapia en los 30 días previos a la aparición de la bacteriemia.

La mediana de antibióticos fue de tres (intervalo: 0-7) y el índice de uso de carbapenem fue del 66,7 % (n = 8) en los 30 días previos a la aparición. Se consideró que cinco pacientes tenían inmunodepresión. Ningún paciente era un recién nacido. Seis pacientes ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y cuatro requirieron ventilación mecánica (Tabla 1). Se administró nutrición parenteral total (NPT) a dos pacientes a los 14 días de la aparición. Diez pacientes tenían dispositivos médicos (ocho tenían un catéter venoso central [CVC]; tres, tubo de traqueostomía y uno, marcapasos). Diez pacientes (83,3 %) tenían infección intrahospitalaria y dos, infección extrahospitalaria (paciente 7 y paciente 10). La CLABSI fue la principal fuente de infección (en ocho pacientes). Se identificó neumonía en dos pacientes (paciente 3 y paciente 11) con bacteriemia por *S. maltophilia*. También se aisló *S. maltophilia* en las muestras respiratorias de estos dos pacientes, uno al inicio de la bacteriemia

y el otro, 21 días después. En dos pacientes, se observó bacteriemia de origen desconocido.

La mediana del recuento de leucocitos fue de 6900/ μ l (intervalo: 200-20 100/ μ l). Dos pacientes tenían neutropenia (<500 células/ mm^3) y seis, trombocitopenia (<150 000/ μ l). La mediana de la concentración de albúmina fue de 3,4 g/dl (intervalo: 1,3-4,3 g/dl); tres valores estaban por debajo de 2,5 g/dl al inicio de la bacteriemia.

Se observó bacteriemia polimicrobiana en cuatro pacientes. Los agentes patógenos concurrentes de la *S. maltophilia* fueron *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus parasanguinis*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterobacter cloacae*. La mediana de la hospitalización fue de 60,5 días (intervalo: 5-170 días; IIC: 36,5-75,7 días), mientras que la mediana de la hospitalización después del resultado positivo del cultivo fue de 21,5 días (intervalo: 1-61 días, IIC: 8,7-48 días).

La duración de la bacteriemia varió de 4 días a 25 días, con una mediana de 8 días. En general, cuatro pacientes recibieron antibioticoterapia empírica adecuada. El período entre el primer hemocultivo positivo y la administración

del tratamiento adecuado fue de ≤ 72 horas solo en cinco pacientes. De los ocho CVC, se retiraron cinco durante la antibioticoterapia para la *S. maltophilia*. Se observó bacteriemia persistente en dos pacientes: uno que inició el tratamiento adecuado a las 48-72 horas y el otro, después de 72 horas. Todos los casos de bacteriemia persistente tenían infección por *S. maltophilia* extrahospitalaria y no habían recibido antibioticoterapia en los 30 días previos a la aparición. Los pacientes que tuvieron bacteriemia persistente sobrevivieron. Además, se había diagnosticado sepsis en cuatro pacientes, tres de los cuales tuvieron choque séptico.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,5 días (intervalo: 0-37 días; IIC: 5,5-22,5 días). El antibiótico más comúnmente usado fue a ciprofloxacina (seis pacientes) para la infección por *S. maltophilia*. Se evaluó la susceptibilidad antibiótica en todas las cepas (Tabla 2).

La tasa de mortalidad fue del 33,3 % (n = 4). En tres de los cuatro casos fatales, se consideró que la *S. maltophilia* tuvo un papel directo en la mortalidad; solo uno de estos pacientes había

TABLA 1. Antecedentes de uso de antibioticoterapia y otras características clínicas de los pacientes

Paciente	Sitio	Antibióticos en los 30 días previos a la aparición	Ventilación mecánica	Sepsis/choque séptico
1	Catéter venoso central y sangre periférica	Ampicilina y sulbactam	No	No
2	Sangre periférica	Meropenem, vancomicina, amikacina, caspofungina	Sí	No
3	Sangre periférica	Meropenem	No	Sepsis
4	Sangre periférica	Ceftriaxona, gentamicina, clindamicina, ornidazol, fluconazol	Sí	Choque séptico
5	Catéter venoso central y sangre periférica	Meropenem, teicoplanina, amikacina, metronidazol, caspofungina	No	Choque séptico
6	Catéter venoso central y sangre periférica	Meropenem, vancomicina, anfotericina B	Sí	No
7	Catéter venoso central y sangre periférica	Ninguno	No	No
8	Catéter venoso central y sangre periférica	Imipenem, teicoplanina, amikacina, ciprofloxacina, fluconazol	No	No
9	Catéter venoso central y sangre periférica	Meropenem, fluconazol, anfotericina B	No	No
10	Catéter venoso central y sangre periférica	Ninguno	No	No
11	Sangre periférica	Meropenem, imipenem, vancomicina, amikacina, ciprofloxacina, trimetoprima/sulfametoxazol, fluconazol	Sí	Choque séptico
12	Catéter venoso central y sangre periférica	Meropenem, amikacina	No	No

recibido el tratamiento adecuado en las primeras 24 horas después de la aparición de la bacteriemia. Asimismo, dos casos se asociaron a neumonía. Los tres no sobrevivientes con bacteriemia habían recibido tratamiento previo con carbapenem 30 días antes de la infección por *S. maltophilia*.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, todos los pacientes tenían, al menos, una enfermedad preexistente, incluidas afecciones relacionadas con la inmunodepresión. El índice de uso previo de antibioterapia (83 %) y la mediana de antibióticos (3) fueron altos en los 30 días previos a la aparición de la bacteriemia por *S. maltophilia*. El antibiótico previo más comúnmente utilizado fue el carbapenem, seguido de aminoglucósidos. La hospitalización prolongada, el ingreso en la UCI, la presencia de dispositivos permanentes,

incluidos los CVC, y el uso de inmunodepresores fueron similares a los descriptos en la bibliografía.^{1,2}

La *S. maltophilia* exhibe resistencia intrínseca a muchos de los antibióticos de amplio espectro disponibles, incluidos los carbapenémicos y los aminoglucósidos.⁴ El uso de antibióticos de amplio espectro, en especial el carbapenem, puede suprimir la proliferación de muchos microorganismos patógenos, y tal presión de selección puede facilitar la proliferación de *S. maltophilia*.⁴ Además, la *S. maltophilia* es un microorganismo patógeno oportunista del ambiente; esta situación podría llevar a la colonización por parte de esta bacteria. En las décadas pasadas, la infección por *S. maltophilia* se ha convertido en una infección intrahospitalaria relevante, en especial en asociación con bacteriemia.^{1,2}

TABLA 2. Duración, tratamiento, antibiograma y pronóstico de la bacteriemia

Paciente	Duración de la bacteriemia*	Tratamiento	Trimetoprima/ sulfametoxazol **	Levofloxacin **	Ciprofloxacina **	Desenlace
1	4 días	Trimetoprima/ sulfametoxazol	S	S	S	Alta
2	8 días	Ciprofloxacina	S	S	S	Alta
3	Sin hemocultivo de control	Ciprofloxacina	-	S	S	Defunción (*** 5.º día)
4	12 días	Trimetoprima/ sulfametoxazol	S	S	S	Defunción (*** 20.º día)
5	Sin hemocultivo de control	Ciprofloxacina	R	R	-	Defunción (*** 2.º día)
6	9 días	Ciprofloxacina	S	S	S	Alta
7	23 días	Trimetoprima/ sulfametoxazol y ciprofloxacina	S	S	S	Alta
8	6 días	Trimetoprima/ sulfametoxazol y ciprofloxacina	S	I	-	Alta
9	5 días	Ciprofloxacina	S	I	S	Alta
10	25 días	Levofloxacin	S	S	R	Alta
11	Sin hemocultivo de control	No	S	I	R	Defunción (*** 1.º día)
12	7 días	Ciprofloxacina	S	S	S	Alta

* Período entre el primer cultivo positivo y el primero negativo
 ** Susceptibilidad antimicrobiana, S: sensible, R: resistente, I: intermedia
 *** Después del primer cultivo positivo

Otro factor de riesgo de infección por *S. maltophilia* es la hospitalización prolongada.² Latzer y cols. observaron que la mediana de la hospitalización previa al aislamiento de *S. maltophilia* fue de 40 días (intervalo: 23,5-59 días) en los niños críticamente enfermos. Los pacientes de ese estudio que no sobrevivieron fueron aquellos que, al momento de la obtención del cultivo, ya habían tenido una hospitalización más prolongada (50 días en los no sobrevivientes frente a 18,5 días en aquellos que sobrevivieron, $p = 0,002$).¹⁰ Como resultado, se debe considerar la *S. maltophilia* como agente muy invasivo productor de infecciones, incluida la bacteriemia, en la población pediátrica que recibe antibióticos de amplio espectro durante una hospitalización prolongada.⁴

La presencia de un CVC permanente es un factor de riesgo para la formación de biopelícula con contacto directo o indirecto en varias superficies, como vidrio, plástico y tejido del huésped. La formación de biopelícula es una característica significativa de la *S. maltophilia*.¹² No es clara la relevancia del retiro del catéter en el tratamiento de la infección del torrente sanguíneo por *S. maltophilia* relacionada con el catéter, ya que, en algunos estudios, se sugirió el retiro de la vía central además de la antibioticoterapia.^{2,11}

La *S. maltophilia* podría estar asociada con infecciones polimicrobianas. Araoka y cols. informaron una tasa de mortalidad más elevada en relación con la bacteriemia en los casos de infección mixta con enterococos.^{2,12} Además, la infección polimicrobiana por *S. maltophilia* y otros microorganismos, como *Enterobacter cloacae*, podría conducir a la aparición de resistencia antibiótica, ya que esta especie es portadora de plásmidos o transposones de resistencia.¹³

Frecuentemente, la *S. maltophilia* causa infecciones respiratorias y bacteriemia. Aproximadamente el 11 % de los pacientes con fibrosis quística presentan colonización por *S. maltophilia*.² Además, esta bacteria causa neumonía asociada al respirador.¹ La prevalencia de infección por *S. maltophilia* fue del 1,2 % en los niños ≤ 7 años y del 1,4 % en aquellos ≤ 18 años en los estudios SENTRY llevados a cabo en 1998-2003 y 2004.¹ La neumonía con bacteriemia está asociada con una mayor mortalidad cuando se la compara con la infección del torrente sanguíneo asociada al catéter. La *S. maltophilia* podría causar hemorragia pulmonar, en especial, en los pacientes adultos con enfermedades hematológicas.¹⁴ En este estudio, se consideró

que la *S. maltophilia* tuvo un papel directo en la muerte de tres de los casos fatales. La muerte de dos de los pacientes que no sobrevivieron estuvo asociada con neumonía. La *S. maltophilia* puede adherirse a las células epiteliales bronquiales en los seres humanos y pueden formarse biopelículas en las células pulmonares.² La *S. maltophilia* también produce proteasa StmPr1, que está implicada en el daño y la destrucción del tejido pulmonar debido a la invasión por *S. maltophilia*.¹⁵

Los estudios sobre las opciones de tratamiento para la infección por *S. maltophilia*, incluida la bacteriemia, en la población pediátrica son limitados.¹⁰ En el presente estudio, el antibiótico más comúnmente usado fue a ciprofloxacina, seguida de trimetoprima / sulfametoxazol (TMP / SMX). Latzer y cols. observaron que una combinación de ciprofloxacina y TMP / SMX extendía significativamente la sobrevida, y que la ciprofloxacina otorgaba una sobrevida significativamente mayor que el TMP / SMX cuando se administraban como monoterapia en los pacientes pediátricos críticamente enfermos.¹⁰

Este es uno de los pocos estudios sobre la bacteriemia por *S. maltophilia* en los niños. Las características clínicas de la bacteriemia por *S. maltophilia* en nuestro estudio fueron similares a las informadas en la bibliografía actual. Cabe destacar que dos de los pacientes que no sobrevivieron tenían neumonía. Por lo tanto, puede considerarse que este microorganismo patógeno oportunista es muy invasivo y produce bacteriemia en los pacientes pediátricos con enfermedad preexistente expuestos a antibióticos de amplio espectro durante una hospitalización prolongada.■

REFERENCIAS

1. Chang YT, Lin CY, Chen YH, Hsueh PR. Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Front Microbiol.* 2015; 6:893.
2. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25(1): 2-41.
3. Jeon YD, Jeong WY, Kim MH, Jung IY, et al. Risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(31):e4375.
4. Ebara H, Hagiya H, Haruki Y, Kondo E, Otsuka F. Clinical Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia: A Regional Report and a Review of a Japanese Case Series. *Intern Med.* 2017; 56(2):137-42.
5. Wu PS, Lu CY, Chang LY, Hsueh PR, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in pediatric patients-- a 10-year analysis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006; 39(2):144-9.
6. Furuichi M, Ito K, Miyairi I. Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in children. *Pediatr Int.* 2016; 58(2):113-8.

7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Nineteenth Informational Supplement. M100-S19. Wayne, Pa: CLSI; 2009.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-First Informational Supplement. M100-S21. Wayne, Pa: CLSI; 2011.
9. CDC. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central-Line-Associated Bloodstream Infection). 2019. [Fecha de acceso: 24 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf
10. Tokatly Latzer I, Paret G, Rubinstein M, Keller N, et al. Management of *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Critically Ill Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37(10):981-6.
11. Naidu P, Smith S. A review of 11 years of *Stenotrophomonas maltophilia* blood isolates at a tertiary care institute in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2012; 23(4):165-9.
12. Araoka H, Baba M, Yoneyama A. Risk factors for mortality among patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in Tokyo, Japan, 1996-2009. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29(5):605-8.
13. Juhász E, Krizsán G, Lengyel G, Grósz G, et al. Infection and colonization by *Stenotrophomonas maltophilia*: antimicrobial susceptibility and clinical background of strains isolated at a tertiary care centre in Hungary. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014; 13:333.
14. Kim SH, Cha MK, Kang CI, Ko JH, et al. Pathogenic significance of hemorrhagic pneumonia in hematologic malignancy patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: clinical and microbiological analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38(2):285-95.
15. Windhorst S, Frank E, Georgieva DN, Genov N, et al. The major extracellular protease of the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*: characterization of the protein and molecular cloning of the gene. *J Biol Chem*. 2002; 277(13):11042-9.

ANEXO

Antibioticoterapia previa: administración intramuscular e intravenosa de antibióticos durante más de 48 horas en los 30 días previos a un hemocultivo positivo.¹

Duración de la bacteriemia: el lapso, en días, entre el primer hemocultivo positivo y el primer hemocultivo negativo.¹

Bacteriemia polimicrobiana: identificación de dos o más especies bacterianas en múltiples muestras de hemocultivo recolectadas en un plazo de 24 horas.²

Infección concurrente: microorganismo aislado diferente a la *S. maltophilia* en el transcurso de una semana después del primer hemocultivo positivo.² Si se aisló *S. maltophilia* o un microorganismo patógeno idéntico en una muestra clínica del paciente (incluido un hemocultivo contaminado) en los 30 días previos a la aparición de la bacteriemia, se registró como aislamiento previo de *S. maltophilia* o aislamiento previo de un microorganismo patógeno idéntico.³

Hemocultivo persistentemente positivo: aislamiento de *S. maltophilia* de hemocultivos posteriores obtenidos dos días después de iniciado el tratamiento.⁴

Paciente inmunodeprimido: paciente que recibe quimioterapia o radioterapia para tumores malignos, tratamientos inmunodepresores con una dosis diaria de ≥ 20 mg de prednisolona o un corticoesteroide equivalente (≥ 14 días), anticuerpos monoclonales, antimetabolitos o inhibidores de linfocitos T en los 30 días previos al hemocultivo positivo, o con neutropenia.⁴

CVC y ventilación mecánica: uso en las 48 horas previas al primer hemocultivo positivo.⁴

Bacteriemia extrahospitalaria: bacteriemia que se produce en las primeras 48 horas de hospitalización y en los pacientes que no cumplieron los criterios de bacteriemia asociada con la atención médica.^{2,5}

Bacteriemia asociada con la atención médica: bacteriemia que se produce en un paciente que vivió en una residencia para ancianos, que fue hospitalizado en el mes previo, que recibió hemodiálisis o que recibió tratamiento como paciente ambulatorio con antibióticos intravenosos o quimioterapia en las dos semanas previas.^{2,5}

Bacteriemia hospitalaria: hemocultivo positivo obtenido en pacientes hospitalizados >48 horas después del ingreso.^{2,5}

Sepsis y choque séptico: conforme a las definiciones internacionales consensuadas.⁶

Retiro del CVC: cuando el CVC se retiró en un máximo de cinco días después de obtener el hemocultivo.²

Tratamiento empírico: administración de

antibióticos al inicio de los síntomas de la bacteriemia.⁷

Tratamiento adecuado: administración deseada de, al menos, un antibiótico al cual la *S. maltophilia* fue susceptible *in vitro*²; tratamiento empírico adecuado se definió como susceptibilidad del microorganismo a uno de varios antibióticos administrados en las 72 horas después de la aparición de la bacteriemia.⁸

Respuesta al tratamiento: resolución de todas las manifestaciones clínicas de la bacteriemia o un hemocultivo de seguimiento negativo para *S. maltophilia* durante el tratamiento.⁹

Fracaso del tratamiento: persistencia o avance de los signos y síntomas clínicos de una infección bacteriana o hemocultivos positivos para *S. maltophilia* durante el tratamiento.⁹

Muerte relacionada con la *S. maltophilia*: muerte ocurrida en los siete días posteriores al cultivo positivo y si se había documentado la presencia de signos y síntomas clínicos de infección en la historia clínica al momento del fallecimiento del paciente y se consideró que el paciente no habría muerto si no hubiera presentado bacteriemia.¹⁰

REFERENCIAS

1. Kagen J, Zaoutis TE, McGowan KL, Luan X, Shah SS. Bloodstream infection caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(6): 508-12.
2. Jeon YD, Jeong WY, Kim MH, Jung IY, et al. Risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(31):e4375.
3. Kim SH, Cho SY, Kang CI, Seok H, et al. Clinical predictors of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in adult patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol*. 2018;97(2):343-50.
4. Furuichi M, Ito K, Miyairi I. Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in children. *Pediatr Int*. 2016; 58(2):113-8.
5. CDC. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line-Associated Bloodstream Infection). 2019. [Fecha de acceso: 25 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf
6. Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(3):380-7.
7. Lakatos B, Jakopp B, Widmer A, Frei R, et al. Evaluation of treatment outcomes for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia. *Infection*. 2014; 42(3):553-8.
8. Wang CH, Lin JC, Lin HA, Chang FY, et al. Comparisons between patients with trimethoprim-sulfamethoxazole-susceptible and trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* monomicrobial bacteremia: A 10-year retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016; 49(3):378-86.
9. Boktour M, Hanna H, Ansari S, Bahna B, et al. Central venous catheter and *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in cancer patients. *Cancer*. 2006; 106(9):1967-73.
10. Mutlu M, Yilmaz G, Aslan Y, Bayramoglu G. Risk factors and clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* infections in neonates. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011; 44(6):467-72.

Stenotrophomonas maltophilia bacteremia in children - A 10-year analysis

Ayşe Büyükcama^a M.D., Asiye Bıçakcıl^b MD, Prof. Dr. Ali B. Cengiz^a, Prof. Dr. Banu Sancak^b, Prof. Dr. Mehmet Ceyhan^a and Prof. Dr. Ateş Kara^a

ABSTRACT

Stenotrophomonas maltophilia is a multidrug-resistant, Gram-negative, and biofilm-forming pathogen. Information is limited concerning *S. maltophilia* bacteremia in children. Clinical data and microbiological test results collected in a tertiary children's hospital over a ten-year period were reviewed. Children 0–18 years old who had positive clinical specimen, blood and/or catheter cultures were included. We identified 20 *S. maltophilia* isolates from 12 pediatric patients with confirmed infections. The median age was 28 months (range: 3.1–187.3). The rate of previous use of antimicrobial therapy was 83 %. The median antibiotic number was 3 (range: 0–7) within 30 days prior to onset of *S. maltophilia* bacteremia. Catheter related infection was the main infectious source (66.6 %). The mortality rate was 33.3 %. The death of two non-survivors was associated with pneumonia. *S. maltophilia* should be considered a breakthrough agent for bacteremia in children with underlying disease exposed to broad-spectrum antibiotics during long-term hospitalization. **Key words:** bacteremia, *Stenotrophomonas maltophilia*, catheter related infection, child, pneumonia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e317>

To cite: Büyükcama A, Bıçakcıl A, Cengiz AB, Sancak B, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in children - A 10-year analysis. Arch Argent Pediatr 2020;118(3):e317-e323.

INTRODUCTION

Stenotrophomonas maltophilia is an aerobic, non-glucose-fermenting, Gram-negative, motile, and biofilm-forming bacterium¹ that has been isolated from soil, water, plant material, and humans and animals. It has the ability to colonize different sites, like epithelial cells of the respiratory tract

and surfaces of medical devices.² *S. maltophilia* was initially thought to be of low level pathogenicity; however, recent studies have identified it as an important opportunistic and nosocomial pathogen that is now observed with increasing frequency.² This is particularly frequent among patients who are immunosuppressed or who have an underlying serious medical condition with high morbidity and mortality.

Nosocomial *S. maltophilia* infections are common, but community-acquired pathologies have also occasionally been reported.² The most common clinical manifestations of *S. maltophilia* infection are pneumonia and bacteremia,³ with endocarditis, or central nervous system, ocular, urinary tract, bone and joint, skin and soft tissue, or gastrointestinal tract infections, occurring less often. It is occasionally associated with septic shock in critically ill and immunosuppressed patients.¹

The treatment of *S. maltophilia* infections is a significant management challenge.^{1,2} *S. maltophilia* exhibits intrinsic resistance to many available broad-spectrum antibiotics.⁴ Consequently, an appropriate antimicrobial therapy is often delayed.¹

A limited number of case-control studies on *S. maltophilia* bacteremia have been reported and there are only a few reports describing *S. maltophilia* bacteremia and its features in the pediatric population.⁵ However, pediatric patients with *S. maltophilia* bacteremia have a high mortality rate, ranging from 6 % to 40 %, which is similar to the rate reported in adults.⁶

The objective of the present study was to identify the clinical and microbiological characteristics of pediatric patients with *S. maltophilia* bacteremia over a 10-year period in our center.

METHODS

Patients and Methods

Study design and setting

This single-center, retrospective, observational study was conducted at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children Hospital, which is a

a. Pediatric Infectious Diseases Unit, Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.

b. Department of Medical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.

E-mail address:

Ayşe Büyükcama, M.D.: dr.aysebaktir@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-16-2019

Accepted: 10-17-2019

270-bed, tertiary-care children's referral hospital in Ankara, Turkey. This study was approved by the Institutional Review Board of the Hacettepe University Faculty of Medicine.

Data collection and variables

This 10-year retrospective study examined the pediatric patients (0-18 years old) who were hospitalized from January 2007 to June 2017 and whose blood and/or catheter cultures were positive for *S. maltophilia* along with clinical symptoms of systemic infection. Microbiological data (isolation sites, susceptibility results, co-isolated or persistent organisms, previous isolation of *S. maltophilia* within 30 days) were confirmed through the microbiological laboratory information system. Clinical data were collected from electronic medical records and patient charts. Exclusion criteria were age >18 years and a positive blood culture without adverse clinical signs or symptoms.

Bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing

All blood samples were taken from peripheral veins and/or a central line. Blood cultures were identified using conventional tests and the BBL Crystal E/NF ID system (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, Maryland, USA) or a matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system (BioMerieux, France). Antibiotic susceptibilities were tested using the Kirby-Bauer disc diffusion method, according to the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines.^{7,8}

Definitions

S. maltophilia bacteremia was defined as at least one positive blood culture of *S. maltophilia* with clinical signs of infection.³ The Centers for Disease Control and Prevention criteria were used to define central-line-associated bloodstream infection (CLABSI)⁹ (see *Annex* for definitions).

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS Statistics 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were used to summarize the baseline patient characteristics. The continuous variables for patient characteristics were summarized as median and interquartile range (IQR). Frequency distributions and percentages were calculated for categorical variables.

RESULTS

We identified 48 *S. maltophilia* isolates. However, 28 isolates were excluded because of contamination or insufficient clinical data. Finally, only 20 isolates from the 12 patients with clinically documented infection were included. No colonization was evident prior to the onset of infection in these 12 patients. The median age was 28 months (range: 3.1 to 187.3 months). The female-to-male ratio was 1:1. All patients had at least one underlying disease, which were primarily immune deficiency and congenital heart disease. Surgery was performed in four patients and prior antimicrobial therapy was noted in ten patients within 30 days prior to the onset of bacteremia.

The median antibiotic number and the rate of use of carbapenems were 3 (range: 0-7) and 66.7 % (n = 8), respectively, within 30 days prior to onset. In total, five patients were considered immunosuppressed. None of our patients were neonates. Six patients were admitted to the intensive care unit (ICU), and four required mechanical ventilation (*Table 1*). Total parenteral nutrition (TPN) was administered to two patients at 14 days of onset. Ten patients had medical devices (eight central venous catheters [CVCs], three tracheostomy tubes, and one cardiac pacemaker). Ten patients (83.3 %) had hospital-acquired infections and two had community-acquired infections (patient 7 and patient 10). The central-line-associated bloodstream infection was the main infectious source (in eight patients). Pneumonia was identified in two patients (patient 3 and patient 11) with *S. maltophilia* bacteremia. *S. maltophilia* was also isolated from respiratory specimens from these two patients, in one at the onset of bacteremia and in the other 21 days later. Two patients had bacteremia of unknown origin.

The median value for white blood cell counts was 6900/ μ L (range: 200-20,100/ μ L). Two patients were neutropenic (< 500 cells/mm³) and six were thrombocytopenic (< 150,000/ μ L). The median albumin level was 3.4 g/dL (range: 1.3-4.3 g/dL) and three were under 2.5 g/dL at the onset of bacteremia.

Polymicrobial bacteremia occurred in four patients. The pathogens found concurrently with *S. maltophilia* included *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus parasanguinis*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Enterobacter cloacae*. The median length of hospitalization was 60.5 days (range: 5-170 days; IQR: 36.5-75.7 days), and the median length of hospitalization after the positive culture

result was 21.5 days (range: 1-61 days, IQR: 8.7-48 days).

The duration of bacteremia ranged from 4 to 25 days, with a median of 8 days. Overall, 4 patients received appropriate empiric antimicrobial therapy. The duration between the first positive blood culture and administration of appropriate treatment was ≤ 72 hours in only five patients. Of all eight CVCs, five were removed during antibiotic treatment for *S. maltophilia*. Persistent bacteremia occurred in two patients one who started appropriate therapy at 48-72 hours and the other at > 72 hours. All occurrences of persistent bacteremia had community-acquired *S. maltophilia* infection, and no prior antimicrobial therapy was noted within 30 days before onset. The patients who developed persistent bacteremia survived. Four patients had also been diagnosed with sepsis, and three of them experienced septic shock.

The median duration of treatment was 15.5 days (range 0-37 days; IQR: 5.5-22.5 days).

The most frequently used antimicrobial agent was ciprofloxacin (six patients) for *S. maltophilia* infection. Antibiotic susceptibility testing was performed on all isolates (Table 2).

The mortality rate was 33.3 % ($n = 4$). In three of the four fatal cases, *S. maltophilia* was regarded to have had a direct role in death, and only one of these patients had received appropriate treatment in the first 24 hour after the onset of bacteremia. Additionally, two of them were associated with pneumonia. All three of the non-survivors due to bacteremia had undergone prior treatment with carbapenem 30 days before *S. maltophilia* infection.

DISCUSSION

In the current study, all the patients had at least one underlying disease, including immunosuppressive conditions. The previous rate of use of antimicrobial therapy (83 %) and the median antibiotic number (3) were high within 30 days prior to onset of *S. maltophilia* bacteremia. The most common previously used antibiotic was

TABLE 1. Patient history of antibiotic use and other clinical characteristics

Patient	Site	Antibiotics within 30 days prior to onset	Mechanical ventilation	Sepsis/Septic shock
1	Central venous catheter and peripheral blood	Ampicillin sulbactam	No	No
2	Peripheral blood	Meropenem, vancomycin, amikacin, caspofungin	Yes	No
3	Peripheral blood	Meropenem	No	Sepsis
4	Peripheral blood	Ceftriaxone, gentamicin, clindamycin, ornidazole, fluconazole	Yes	Septic shock
5	Central venous catheter and peripheral blood	Meropenem, teicoplanin, amikacin, metronidazole, caspofungin	No	Septic shock
6	Central venous catheter and peripheral blood	Meropenem, vancomycin, amphotericin B	Yes	No
7	Central venous catheter and peripheral blood	None	No	No
8	Central venous catheter and peripheral blood	Imipenem, teicoplanin, amikacin, ciprofloxacin, fluconazole	No	No
9	Central venous catheter and peripheral blood	Meropenem, fluconazole, amphotericin B	No	No
10	Central venous catheter and peripheral blood	None	No	No
11	Peripheral blood	Meropenem, imipenem, vancomycin, amikacin, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, fluconazole	Yes	Septic shock
12	Central venous catheter and peripheral blood	Meropenem, amikacin	No	No

carbapenem, followed by aminoglycosides. The occurrences of prolonged hospital stay and ICU stay, the presence of indwelling devices, including CVCs, and the use of immunosuppressive therapy were similar to those described in the literature.^{1,2}

S. maltophilia exhibits intrinsic resistance to many available broad-spectrum antibiotics, including carbapenems and aminoglycosides.⁴ The use of broad-spectrum antibiotics, and especially carbapenems, can suppress the overgrowth of many pathogens, and this selection pressure can facilitate overgrowth of *S. maltophilia*.⁴ In addition, *S. maltophilia* is an environmentally opportunistic pathogen, and this situation may lead to colonization by this organism. Over the past decades, *S. maltophilia* infections have become important nosocomial infections, especially those associated with bacteremia.^{1,2}

Another risk factor for *S. maltophilia* infection

is long-term hospitalization.² Latzer et al., found that the median length of stay prior to the time of *S. maltophilia* isolation was 40 days (range 23.5-59 days) in critically ill children. Their patients who did not survive were those who, at the time of culture acquisition, had already had a prior longer length of stay (50 days in non-survivors vs. 18.5 in those who survived, $p=0.002$).¹⁰ As a result, *S. maltophilia* should be considered a breakthrough infection including bacteremia in the pediatric population receiving broad-spectrum antibiotics during a prolonged hospital stay.⁴

The presence of an indwelling CVC is a risk factor for biofilm formation with direct or indirect contact on various surfaces, such as glass, plastics, and host tissues. Biofilm formation is a significant feature of *S. maltophilia*.^{1,2} The significance of catheter removal in the treatment of catheter-related *S. maltophilia* BSI is unclear as well as some studies have suggested removal of the central line

TABLE 2. Patient bacteremia duration, treatment, antibiogram, and prognosis

Patient	Duration of bacteremia*	Treatment	Trimethoprim-sulfamethoxazole**	Levofloxacin**	Ciprofloxacin**	Outcome
1	4 days	Trimethoprim-sulfamethoxazole	S	S	S	Discharged
2	8 days	Ciprofloxacin	S	S	S	Discharged
3	No control blood culture	Ciprofloxacin	-	S	S	Exitus (***) 5th day)
4	12 days	Trimethoprim-sulfamethoxazole	S	S	S	Exitus (***) 20th day)
5	No control blood culture	Ciprofloxacin	R	R	-	Exitus (***) 2nd day)
6	9 days	Ciprofloxacin	S	S	S	Discharged
7	23 days	Trimethoprim-sulfamethoxazole and ciprofloxacin	S	S	S	Discharged
8	6 days	Trimethoprim-sulfamethoxazole and ciprofloxacin	S	I	-	Discharged
9	5 days	Ciprofloxacin	S	I	S	Discharged
10	25 days	Levofloxacin	S	S	R	Discharged
11	No control blood culture	No	S	I	R	Exitus (***) 1st day)
12	7 days	Ciprofloxacin	S	S	S	Discharged

*Duration between first positive and negative cultures
 **Antimicrobial susceptibility, S: Sensitive R: Resistant, I: Intermediate
 ***After first positive culture

in addition to antibiotic therapy.^{2,11}

S. maltophilia may be associated with polymicrobial infections. Araoka et al., reported a higher mortality rate related to bacteremia in cases of mixed infection with enterococci.^{2,12} Furthermore, polymicrobial infections with *S. maltophilia* and other organisms, such as *Enterobacter cloacae*, may result in the emergence of antibiotic resistance, as this species carries resistance plasmids or transposons.¹³

S. maltophilia commonly causes respiratory tract infections and bacteremia. Approximately 11 % of cystic fibrosis patients are colonized by *S. maltophilia*.² *S. maltophilia* is also a cause of ventilator-associated pneumonia.¹ The prevalence of *S. maltophilia* infections was 1.2 % among children ≤7 years and 1.4 % among children ≤18 years old in SENTRY studies conducted in 1998-2003 and in 2004.¹ Pneumonia with bacteremia is associated with a higher mortality when compared with catheter-related bloodstream infection. *S. maltophilia* may cause pulmonary hemorrhage, especially in adult patients with hematologic diseases.¹⁴ In the present study, *S. maltophilia* was regarded to have a direct role in the deaths of three of the fatal cases. The deaths of two of the non-survivors were associated with pneumonia. *S. maltophilia* can adhere to human bronchial epithelial cells, and biofilms can be formed on lung cells.² *S. maltophilia* also produces StmPr1 protease, which has been implicated in the damage and destruction of lung tissue resulting from *S. maltophilia* invasion.¹⁵

Studies on the treatment options for *S. maltophilia* infections, including bacteremia, are limited in the pediatric population.¹⁰ In the current study, the most frequently used antimicrobial agent was ciprofloxacin, followed by trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX). Latzer et al., found that a combination of ciprofloxacin and TMP/SMX significantly extended the survival time and that ciprofloxacin provided a significantly longer survival time than TMP/SMX when either was given as a monotherapy in their critically ill pediatric patients.¹⁰

The present study is one of the few studies of *S. maltophilia* bacteremia in childhood. The clinical features of *S. maltophilia* bacteremia in our study were similar to those reported in the current literature. Notably, two of our non-survivors were associated with pneumonia. This opportunistic pathogen should therefore be

viewed as a breakthrough agent for bacteremia in pediatric patients with underlying disease who have been exposed to broad-spectrum antibiotics during long-term hospital stay. ■

REFERENCES

1. Chang YT, Lin CY, Chen YH, Hsueh PR. Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Front Microbiol.* 2015; 6:893.
2. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25(1):2-41.
3. Jeon YD, Jeong WY, Kim MH, Jung IY, et al. Risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(31):e4375.
4. Ebara H, Hagiya H, Haruki Y, Kondo E, Otsuka F. Clinical Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia: A Regional Report and a Review of a Japanese Case Series. *Intern Med.* 2017; 56(2):137-42.
5. Wu PS, Lu CY, Chang LY, Hsueh PR, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in pediatric patients-- a 10-year analysis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006; 39(2):144-9.
6. Furuichi M, Ito K, Miyairi I. Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in children. *Pediatr Int.* 2016; 58(2):113-8.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Nineteenth Informational Supplement. M100-S19. Wayne, Pa: CLSI; 2009.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-First Informational Supplement. M100-S21. Wayne, Pa: CLSI; 2011.
9. CDC. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central-Line-Associated-Bloodstream-Infection). 2019. [Acceso: 24 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf
10. Tokatly Latzer I, Paret G, Rubinstein M, Keller N, et al. Management of *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Critically Ill Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37(10):981-6.
11. Naidu P, Smith S. A review of 11 years of *Stenotrophomonas maltophilia* blood isolates at a tertiary care institute in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2012; 23(4):165-9.
12. Araoka H, Baba M, Yoneyama A. Risk factors for mortality among patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in Tokyo, Japan, 1996-2009. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29(5):605-8.
13. Juhász E, Krizsán G, Lengyel G, Grósz G, et al. Infection and colonization by *Stenotrophomonas maltophilia*: antimicrobial susceptibility and clinical background of strains isolated at a tertiary care centre in Hungary. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2014; 13:333.
14. Kim SH, Cha MK, Kang CI, Ko JH, et al. Pathogenic significance of hemorrhagic pneumonia in hematologic malignancy patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: clinical and microbiological analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38(2):285-95.
15. Windhorst S, Frank E, Georgieva DN, Genov N, et al. The major extracellular protease of the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*: characterization of the protein and molecular cloning of the gene. *J Biol Chem.* 2002; 277(13):11042-9.

ANNEX

DEFINITIONS

Previous antimicrobial therapy: intramuscular and intravenous administrations of antibacterial drugs more than 48 h within 30 days before detecting blood culture-positivity.¹

Duration of bacteremia: the time in days between the first positive and the first negative blood culture.¹

Polymicrobial bacteremia: identification of two or more bacterial species in multiple blood culture bottles of samples collected within 24 h.²

Concomitant infection: isolation of an organism other than *S. maltophilia* within 1 week of the first positive blood culture.²

If *S. maltophilia* or an identical causative pathogen was isolated from a patients' clinical specimen (including contaminated blood culture) within 30 days before the onset of bacteremia, it was recorded as a previous isolation of *S. maltophilia* or previous isolation of an identical pathogen.³

Persistently positive blood culture: isolation of *S. maltophilia* from subsequent blood cultures taken 2 days from the treatment.⁴

Immunosuppressed patient: who receiving chemotherapy or radiotherapy for malignancies, immunosuppressive therapies with a daily dose ≥ 20 mg prednisolone-equivalent steroid (≥ 14 days) monoclonal antibodies, antimetabolite drugs or T cell inhibitors within the preceding 30 days of the positive blood culture, neutropenia.⁴

CVC and mechanical ventilation: use within 48 h before first positive blood culture.⁴

Community-acquired bacteremia: bacteremia that occurred within 48 hours of admission and in patients who did not meet the criteria for healthcare-associated bacteremia.^{2,5}

Healthcare-associated bacteremia: bacteremia that occurs in a patient who has stayed in a nursing home, has been admitted to a hospital within the previous month, received hemodialysis, or has been treated as an outpatient with intravenous antibiotics or chemotherapy within the previous 2 weeks.^{2,5}

Hospital-acquired bacteremia: a positive blood culture obtained from patients hospitalized for > 48 hours after admission.^{2,5}

Sepsis and septic shock: according to the international consensus definitions.⁶

Removal of the CVC: when this was performed no later than 5 days after blood cultures were drawn.²

Empirical therapy: administration of antibiotics at the onset of symptoms of bacteremia.⁷

Adequate treatment: targeted administration of at least one antimicrobial agent to which *S. maltophilia* was susceptible in vitro² and appropriate empiric therapy was defined as microorganism susceptibility to one of several antimicrobial agents administered within 72 hours after the onset of bacteremia.⁸

Response to treatment: either as the resolution of all clinical manifestations of bacteremia or by a follow-up blood culture that was negative for *S. maltophilia* during treatment.⁹

Failure of treatment: persistence or progression of the clinical signs and symptoms of bacterial infection and/or blood cultures that were positive for *S. maltophilia* during treatment.⁹

***S. maltophilia* related death:** it occurred within 7 days of the positive culture and if clinical signs and symptoms of the infections were documented in the medical record when the patient died and was considered that the patient would not have died in the absence of bacteraemia.¹⁰

REFERENCES

- Kagen J, Zaoutis TE, McGowan KL, Luan X, Shah SS. Bloodstream infection caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(6):508-12.
- Jeon YD, Jeong WY, Kim MH, Jung IY, et al. Risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(31):e4375.
- Kim SH, Cho SY, Kang CI, Seok H, et al. Clinical predictors of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in adult patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol*. 2018;97(2):343-50.
- Furuichi M, Ito K, Miyairi I. Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in children. *Pediatr Int*. 2016; 58(2):113-8.
- CDC. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection). 2019. [Acceso: 25 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf
- Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(3):380-7.
- Lakatos B, Jakopp B, Widmer A, Frei R, et al. Evaluation of treatment outcomes for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia. *Infection*. 2014; 42(3):553-8.
- Wang CH, Lin JC, Lin HA, Chang FY, et al. Comparisons between patients with trimethoprim-sulfamethoxazole-susceptible and trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* monomicrobial bacteremia: A 10-year retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016; 49(3):378-86.
- Boktour M, Hanna H, Ansari S, Bahna B, et al. Central venous catheter and *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in cancer patients. *Cancer*. 2006; 106(9):1967-73.
- Mutlu M, Yilmaz G, Aslan Y, Bayramoglu G. Risk factors and clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* infections in neonates. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011; 44(6):467-72.

Lavado pulmonar bilateral terapéutico en una adolescente con proteinosis alveolar pulmonar. A propósito de un caso

Therapeutic bilateral lung lavage in an adolescent with pulmonary alveolar proteinosis. Case report

Dr. Hernán Talamoni^a, Dr. Néstor Pisapia^a, Dra. Lorena Cortes^a, Dra. Marcela Arellano^a,
Dr. Esteban Wainstein^b, Dra. Graciela Svetliza^b y Lic. Andrea Canepari^c

RESUMEN

La proteinosis alveolar pulmonar es una enfermedad pulmonar difusa caracterizada por la acumulación anormal de surfactante y lipoproteínas en el espacio alveolar, lo cual empeora el intercambio gaseoso y lleva a un curso variable desde una presentación clínica asintomática hasta una falla respiratoria grave.

Se presenta a una adolescente de 16 años con este diagnóstico que fue remitida a nuestro Hospital para la realización de un lavado pulmonar total luego de una historia de disnea progresiva, dificultad respiratoria, caída de la función pulmonar y anomalías radiológicas. Se le realizaron estudios de función pulmonar y mediciones de laboratorio antes y después del lavado pulmonar terapéutico.

Luego, la paciente presentó una inmediata mejoría tanto de los síntomas, radiografía de tórax y mediciones de estudios de función pulmonar como en el intercambio gaseoso. El lavado pulmonar total continúa siendo el estándar de oro para el tratamiento de la proteinosis alveolar pulmonar en casos graves.

Palabras clave: proteinosis alveolar pulmonar, lavado pulmonar, insuficiencia respiratoria.

ABSTRACT

Pulmonary alveolar proteinosis is an unusual diffuse lung disease characterized by abnormal accumulation of pulmonary surfactant and lipoproteins in the alveolar space, which impairs gas exchange with a variable clinical course, ranging from an asymptomatic clinical presentation to severely affected respiratory failure.

A 16-year-old girl with diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis presented to our hospital for therapeutic lung lavage after a recent history of progressive dyspnea, respiratory distress, declining lung function measurements, and worsening radiographic abnormalities. We obtained baseline pulmonary function tests and laboratory measurements before and after therapeutic bilateral lung lavage.

After the lavage, the patient demonstrated an immediate improvement in symptoms, chest radiograph appearance, pulmonary function test measurements, as well as in gas exchange. Whole lung lavage is still the gold standard for treatment of pulmonary alveolar proteinosis in severe cases.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, lung lavage, respiratory insufficiency.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e324>

Cómo citar: Talamoni H, Pisapia N, Cortes L, Arellano M, et al. Lavado pulmonar bilateral terapéutico en una adolescente con proteinosis alveolar pulmonar. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e324-e328.

INTRODUCCIÓN

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) corresponde a una rara enfermedad intersticial difusa que presenta como característica patológica la acumulación de una cantidad excesiva y anormal de material proteináceo rico en lípidos en el interior del espacio alveolar, secundaria al deterioro del procesamiento del surfactante por el macrófago alveolar.^{1,2} La incidencia se calcula en 0,36 casos por 100 000 habitantes con una prevalencia de 3,7 por millón.³

Se han descrito 3 formas de presentación clínica:

La forma congénita, que se presenta en los recién nacidos y se asocia a una deficiencia genética de proteínas del surfactante, que, rápidamente, lleva a una insuficiencia respiratoria resistente a todo tipo de terapia. En muchos casos, la única posibilidad terapéutica es el trasplante pulmonar.^{4,5}

Una forma secundaria, que se puede asociar a la inhalación de polvos inorgánicos o humos tóxicos, patología neoplásica hematológica (leucemia mieloide aguda, linfomas) o ciertas infecciones (*Pneumocystis jirovecii*, histoplasmosis, aspergilosis, nocardiosis, virus de la inmunodeficiencia humana –VIH–, etc.).⁴

a. Sección de Neumonología Pediátrica.

b. Sección de Neumonología.

c. Sección de Cuidados Respiratorios Pediátricos, Servicio de Kinesioterapia.

Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Hernán Talamoni: hernan.talamoni@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-8-2019

Aceptado: 29-10-2019

Por último, una forma primaria o autoinmune, que es la más frecuente, pues constituye casi el 90 % de los casos reportados, en la que hay producción de anticuerpos antifactor estimulador de colonias para granulocitos y macrófagos (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*; GM-CSF, por sus siglas en inglés).^{4,6}

Cualquiera de estas causas produce una alteración funcional o una reducción del número de macrófagos alveolares con la consiguiente acumulación de material proteico a nivel alveolar, que lleva, en los casos más graves, a una alteración en el intercambio gaseoso e hipoxemia.^{1,7}

CASO CLÍNICO

Paciente de 16 años con diagnóstico de PAP que fue remitida a la Sección de Neumonología Pediátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires para realizar un lavado pulmonar bilateral terapéutico. Se trató de una adolescente previamente sana, que había comenzado hacía un año con disnea de esfuerzo en forma progresiva y astenia, sin tos ni signos de obstrucción bronquial. No presentaba antecedentes de exposición ambiental u ocupacional.

Fue estudiada en su provincia de origen, donde se constató una radiografía de tórax patológica, y, a partir de allí, se realizaron estudios tomográficos de tórax con imágenes de alta resolución (TCAR), en los que se observó opacidad en vidrio esmerilado, estructuras intralobulillares engrosadas y tabiques interlobulillares con formas típicas poligonales de *crazy-paving* orientativas de PAP. Por esto, se realizó un lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*; BAL, por sus siglas en inglés), en el que se obtuvo un líquido opaco lechoso, positivo con la tinción de Schiff (*periodic acid-Schiff*; PAS, por sus siglas en inglés), compatible con esta patología por anatomía patológica. Los cultivos resultaron negativos.

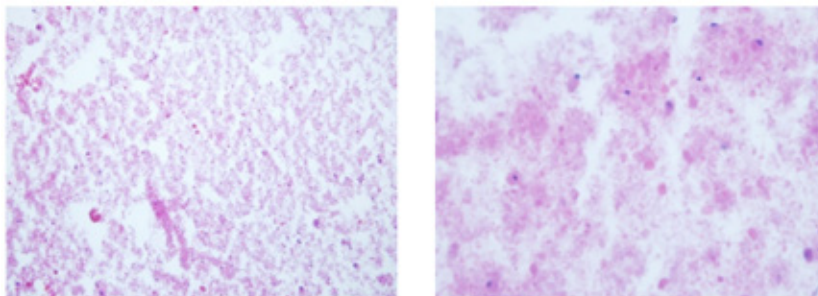
Se decidió derivarla a nuestro Hospital para continuar los estudios y el tratamiento. Al ingresar, sus signos vitales eran normales, con temperatura de 36,4 °C, presión arterial de 100/65 mmHg, frecuencia cardíaca de 85/min, frecuencia respiratoria de 23 respiraciones/minuto y saturación del 93 % en aire ambiente. La exploración física mostró buena entrada de aire bilateral sin ruidos agregados y sin hipocratismo digital, y fue llamativa la disociación entre la escasez de síntomas y hallazgos físicos con las alteraciones radiológicas, de compromiso extenso y bilateral.

En el examen de sangre, hematocrito del 47 % y el resto de la química sanguínea, sin alteraciones. La gasometría arterial en aire ambiente reveló pH: 7,43; presión parcial de oxígeno (PO₂): 74,4 mmHg; presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂): 29,7 mmHg; y bicarbonato (HCO₃): 21,3 mmHg. Estudio reumatológico (anticuerpos anti-ADN de doble cadena –*anti-double stranded DNA antibody*; *anti ds-ADN antibody*, por sus siglas en inglés–, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo P y C –*antineutrophil cytoplasmic antibodies*; ANCA P y C, por sus siglas en inglés– y factor antinúcleo –FAN–) dentro de los límites normales y lactato deshidrogenasa (LDH) de 202 UI/l. En la espirometría, se constató incapacidad ventilatoria restrictiva moderada y, en la pletismografía, patrón restrictivo leve.

En el estudio de difusión de monóxido de carbono (DLCO), presentó una disminución con un grado de gravedad de leve a moderado. En la prueba de marcha de 6 minutos, recorrió 280 m y alcanzó una saturación mínima del 87 % al cuarto minuto.

La paciente fue sometida al lavado pulmonar total realizado en dos tiempos. En el primero, se abordó el pulmón izquierdo y, a los 4 días,

FIGURA 1. Anatomía patológica



Abundante material proteináceo de fondo, con muy escasas células.

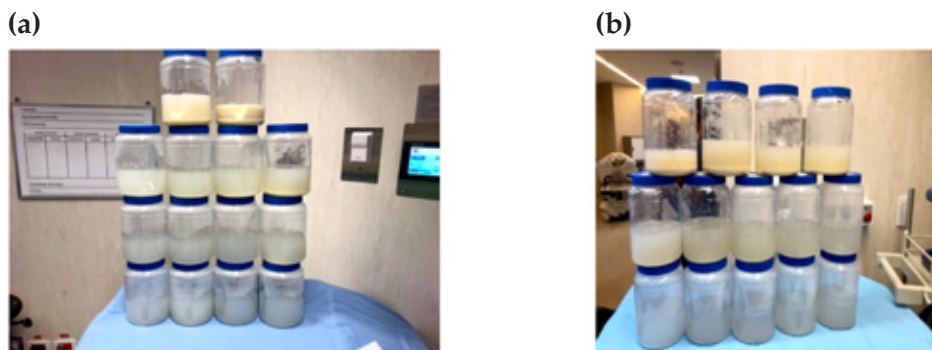
el pulmón derecho. Se utilizó intubación endobronquial selectiva con tubo doble lumen izquierdo y ventilación selectiva. Se contó con la presencia de un endoscopista respiratorio con experiencia en este procedimiento.

En el primer tiempo quirúrgico (pulmón izquierdo), se introdujo un fibrobronoscopio pediátrico, se constató la localización del tubo y se realizó un BAL, que evidenció material para anatomía patológica y cultivos (Figura 1). Luego se introdujeron alícuotas de 1 litro por vez de solución salina isotónica a 37 °C, que se infundió desde una altura de 40 cm sobre el paciente. Se realizaron maniobras kinésicas con el objetivo de redistribuir el líquido en el interior del pulmón para luego ser drenado por gravedad. Fue necesario ingresar un total de 14 litros hasta obtener un líquido de egreso totalmente claro. El tiempo de duración del procedimiento en el

pulmón izquierdo fue de 2 horas y 20 minutos. Al abordar el pulmón derecho, también se necesitó un total de 14 litros hasta obtener muestras de líquido completamente claro (Figura 2) con una duración de 1 hora y 40 minutos. Los cultivos microbiológicos, incluidos hongos y micobacterias, fueron negativos.

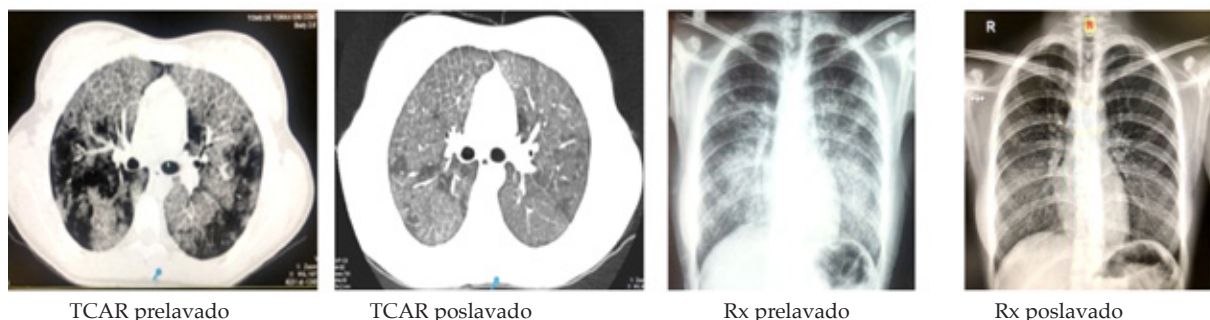
Durante ambos procedimientos y ante el riesgo de una complicación, se contó con la posibilidad de utilizar membrana de oxigenación extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation*; ECMO, por sus siglas en inglés). Luego de cada procedimiento, fue llevada a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Pasó de intubación orotraqueal a ventilación no invasiva durante el mismo día del procedimiento y quedó ventilando espontáneamente a aire ambiente al día siguiente. Ambos procedimientos fueron bien tolerados y sin complicaciones.

FIGURA 2. Lavado pulmonar bilateral



Material obtenido del pulmón izquierdo (a) y del pulmón derecho (b).

FIGURA 3. Estudios tomográficos de tórax con imágenes de alta resolución y radiografías de tórax



TCAR: tomografía de tórax con imagen de alta resolución. Opacidad en vidrio esmerilado, estructuras intralobulillares engrosadas y tabiques interlobulillares con formas típicas poligonales de *crazy-paving* o empedrado.
Radiografía de tórax: patrón de ocupación alveolar hiliar y perihiliar bilateral y simétrica que se irradia de los hilios hacia la periferia en alas de mariposa.

Al séptimo día después del procedimiento, se le realizaron estudios de función pulmonar (Tabla 1) e imágenes radiográficas de tórax y TCAR, que presentaron gran mejoría clínica, funcional y radiológica (Figura 3). Se le otorgó el alta hospitalaria al octavo día del lavado pulmonar.

DISCUSIÓN

El BAL tiene uno de los más altos rendimientos diagnósticos en la PAP, sobre todo, cuando se suma a las imágenes obtenidas con tomografía. La TCAR muestra opacidades en vidrio esmerilado de los espacios alveolares y engrosamiento septal inter- e intralobulillar, conocido como *crazy-paving* o *en empedrado*.^{3,8,9}

Cuando se realiza el BAL, se recupera un fluido turbio o lechoso que contiene un material denso y blanquecino. Su tinción muestra que es paucicelular, con un material de fondo granular basófilo amorfo, PAS positivo.^{10,11} La radiografía de tórax, típicamente, muestra un patrón de ocupación alveolar hiliar y perihiliar bilateral, pero no es patognomónico.

El lavado pulmonar bilateral terapéutico es la forma más efectiva y segura de tratamiento para la PAP. La técnica fue descrita por Ramírez y col. en el año 1963.^{9,12} Con este procedimiento, se puede obtener una mejoría clínica, fisiológica y radiológica en más del 84 % de los casos después de la primera intervención terapéutica, con un período libre de síntomas que puede ser variable, pero que, en promedio, es de unos 12-14 meses.¹³ El 30-40 % de los pacientes requiere de un solo lavado. Ante la reaparición de los síntomas, será necesario repetir los lavados pulmonares terapéuticos con cierta regularidad en estos períodos de recaída.¹³

Campo y col. realizaron un estudio que abarcó 30 centros a nivel mundial donde se realizaron un total de 1110 lavados pulmonares totales por cuadros de PAP tanto en adultos como en niños, durante un período de 18 ± 11 años, con un promedio de $5,6 \pm 5$ procedimientos por centro por año.¹⁴ Las complicaciones más comúnmente reportadas fueron fiebre (el 18 %), hipoxemia (el 14 %), sibilancias (el 6 %) y neumonía (el 5 %). El derrame pleural y el neumotórax ocurrieron en el 3,1 % y en el 0,8 %, respectivamente. La mitad de los centros realizaba el lavado en 2 sesiones consecutivas con un intervalo de una a dos semanas. La mitad de los centros se basó en las imágenes para decidir por cuál pulmón comenzar a lavar, mientras que la otra mitad comenzó por el pulmón izquierdo. La posición supina fue elegida por, aproximadamente, el 50 % de los centros. Hubo una gran variabilidad con respecto al volumen instilado por pulmón (entre 5 y 40 litros con un promedio de 15,4 litros/pulmón).¹⁴ Un efecto adverso preocupante fue la hipoxemia que, generalmente, se revirtió con ventilación en altas concentraciones de oxígeno inspirado, y se debió contar con ECMO en caso de progresar a una falla respiratoria.

Una alternativa al lavado sería la administración del GM-CSF por vía inhalatoria, que es inefectiva en los casos de PAP congénita. Las dosis empleadas y la duración de los tratamientos son variables.¹⁵

En cualquier caso de PAP, el curso clínico puede ser de tres formas:

- 1) Estabilidad, pero con síntomas persistentes.
- 2) Mejoría espontánea o después de la terapia.
- 3) Deterioro progresivo.

Se presenta un caso de proteinosis alveolar primaria, probablemente, de etiología autoinmune, con un deterioro progresivo de su cuadro clínico, en el que el lavado pulmonar bilateral terapéutico resultó ser una herramienta segura y bien tolerada. Se logró una significativa mejoría clínica, radiológica y funcional en el corto plazo, y quedó la paciente en seguimiento y control por nuestra Sección. ■

TABLA 1. Análisis de laboratorio pulmonar

	Inicial	Tras el BAL
FVC (l)	2,07 (59 %)	2,49 (81 %)
TLC (l)	3,24 (71 %)	3,58 (79 %)
%DLCO ml/min/mmHg	11,38 (60 %)	12,66 (67 %)
PaO ₂ (mmHg)	74	94
A-a	41	19
Test de marcha de 6 m	280 m, sat. 87 %	480 m, sat. 92 %*

* Menor saturación obtenida durante el estudio.

FVC: capacidad vital forzada.

TLC: capacidad pulmonar total.

DLCO: difusión de monóxido de carbono.

BAL: lavado broncoalveolar.

PaO₂: presión parcial de oxígeno en la sangre arterial.

REFERENCIAS

1. De Arriba C, Antón C, Arreche E, Lorente MP. Proteinosis alveolar pulmonar y patrón en empedrado ("crazy-paving") en tomografía computarizada de alta resolución. *Anales Sis San Navarra*. 2006; 29(1):127-30.
2. Levin D, Hartman T. Pulmonary alveolar proteinosis. In Hartman T (ed). *Pearls Pitfalls in Thoracic Imaging: Variants and Other Difficult Diagnoses*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011; 50-1.
3. Sánchez-Valadez TI, Carrillo-Muñoz A, Valero-Gómez A,

- Martínez-Pérez S, et al. Proteinosis alveolar. Informe de dos casos y comentario bibliográfico. *Neumol Cir Torax*. 2015; 74(4):271-5.
4. Cugell DW. Pulmonary alveolar proteinosis. *JAMA*. 1975; 234(1):80.
5. Noguee LM, De Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Deficiency of Pulmonary Surfactant Protein B in Congenital Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 1993; 328(6):406-10.
6. Chan ED, King TE Jr. Treatment and prognosis of pulmonary alveolar proteinosis in adults. *UptoDate*. 2017;1-19. [Acceso: 31 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-pulmonary-alveolar-proteinosis-in-adults>.
7. Boyce DSK, Lee JW, Shah P, Freeman JH, et al. Combined-modality therapy for pulmonary alveolar proteinosis in a remote setting: a case report. *BMC Pulm Med*. 2019; 19(1):4-9.
8. Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, Franquet T, et al. "Crazy-paving" pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics*. 2003; 23(6):1509-19.
9. Griesse M. Pulmonary Alveolar Proteinosis: A comprehensive Clinical Perspective Pediatrics. 2017; 140(2):e20170610.
10. Bula GC, Santiago HE, Martínez OB, Reyes M, et al. Proteinosis alveolar. *Rev Colomb Neumol*. 2017; 29(1):55-62.
11. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: Clinical features and outcomes. *Chest*. 1998; 114(5):1357-62.
12. Ramírez J, Schultz RB, Dutton RE. Pulmonary alveolar proteinosis: a new technique and rationale for treatment. *Arch Intern Med*. 1963; 112(3):419-31.
13. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(2):215-35.
14. Campo I, Luisetti M, Griesse M, Trapnell BC, et al. A global survey on whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2016; 150(1):251-3.
15. Rodríguez Portal JA. Tratamiento de la proteinosis alveolar primaria del adulto. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51(7):344-9

Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares ováricos asociado a síndrome de Peutz-Jeghers: reporte de un caso en la adolescencia

Tumor of the sexual cords with ovarian annular tubules associated with Peutz-Jeghers syndrome in adolescence: a case report

Dra. Giselle T. Ponce^a, Dra. Cecilia Zunana^a, Dra. Marianela Viso^b, Dra. María M. Bailez^c,
Dra. Nilda González Roibon^d, Dra. Andrea Bosaleh^d y Dra. Paula Califano^a

RESUMEN

Los tumores de los cordones sexuales y estromales son neoplasias poco frecuentes, que corresponden al 8 % de los tumores primarios del ovario. El tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares del ovario es considerado un subtipo y es infrecuente. Puede presentarse de manera esporádica o asociado al síndrome de Peutz-Jeghers y tiene diferente comportamiento y características en cada situación.

Se presenta el caso de una paciente adolescente con diagnóstico de tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares del ovario asociado a síndrome de Peutz-Jeghers.

Palabras clave: tumores de los cordones sexuales y estroma de las gónadas, síndrome de Peutz-Jeghers, síndromes neoplásicos hereditarios.

ABSTRACT

Tumors of the sexual and stromal cords are rare neoplasms, corresponding to 8 % of primary ovarian tumors. The tumor of the sexual cords with annular tubules of the ovary is considered a subtype and is uncommon. It can occur sporadically or associated with Peutz-Jeghers Syndrome, having different behavior and characteristics in each situation.

We present the case of an adolescent patient with a diagnosis of a tumor of the sexual cords with annular tubules of the ovary associated with Peutz-Jeghers Syndrome.

Key words: sex cord-gonadal stromal tumors, Peutz-Jeghers syndrome, hereditary neoplastic syndromes.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e329>

Cómo citar: Ponce GT, Zunana C, Viso M, Bailez MM, et al. Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares ováricos asociado a síndrome de Peutz-Jeghers: reporte de un caso en la adolescencia. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(3):e329-e332.

a. Sección de Ginecología, Clínica Pediátrica.

b. Servicio de Hematología.

c. Servicios Quirúrgicos.

d. Servicio de Patología.

Hospital Nacional de Pediatría S. A. M. I. C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Giselle T. Ponce: giseponce86@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-8-2019

Aceptado: 7-11-2019

INTRODUCCIÓN

Los tumores de los cordones sexuales y estromales (TCSE) son neoplasias poco frecuentes, que corresponden al 8% de los tumores primarios del ovario.¹ El tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares del ovario (TCSTA) es considerado un subtipo y constituye una entidad infrecuente compuesta por células del cordón sexual que conforman túbulos anulares. Puede presentarse de manera esporádica o asociado al síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)² y tiene diferente comportamiento y características en cada caso. El manejo es quirúrgico, con preservación o no de la fertilidad, según el estadio, la edad y el deseo de la paciente.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 13 años y 7 meses de edad con antecedente de invaginación intestinal y resección de pólipos hamartomatosos de tipo Peutz-Jeghers de localización gástrica y colónica, asociados a una pigmentación mucocutánea en el labio, por lo que se realizó el diagnóstico clínico de SPJ. Era la quinta hija de una pareja no consanguínea, con cuatro hermanos mayores sin historia familiar compatible con SPJ, por lo que pudo corresponder a un caso esporádico.

Adolescente con menarca a los 12 años, ciclos regulares y examen genital normal. Identificación acorde al género, orientación heterosexual sin inicio de relaciones sexuales. Se solicitó una ecografía ginecológica por dismenorrea leve y se evidenció una imagen anexial izquierda (Figura 1). Se solicitaron marcadores tumorales séricos, que mostraron antígeno de cáncer 125 (*cancer antigen 125*; CA-125, por sus siglas en inglés): 24,5 U/ml; antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen*; CEA, por sus siglas en inglés): 0,7 ng/ml; alfa feto-proteína: 1,8 U/ml; subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (*beta subunit of human chorionic gonadotropin*; hCGβ, por sus siglas en inglés)

FIGURA 1. Ecografía ginecológica. Formación anexial izquierda hiperecogénica, redondeada, de bordes bien definidos, con centro más hipoeicoico, ligero refuerzo acústico posterior y vascularización en su interior de 2,4 x 2,4 x 1,8 cm, sugestiva de quiste dermoide

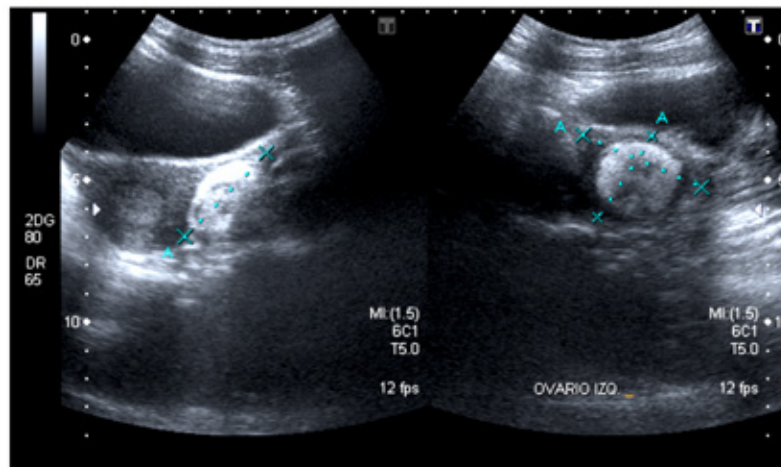
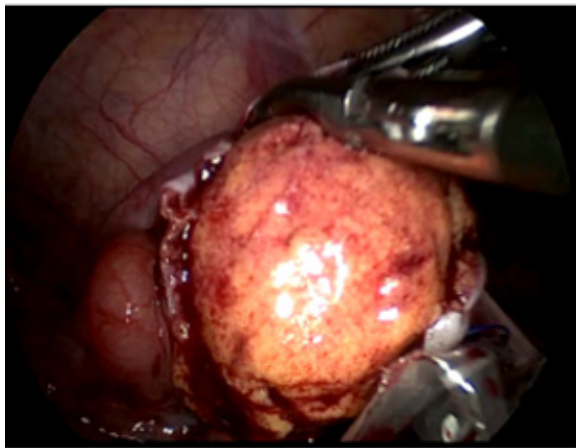


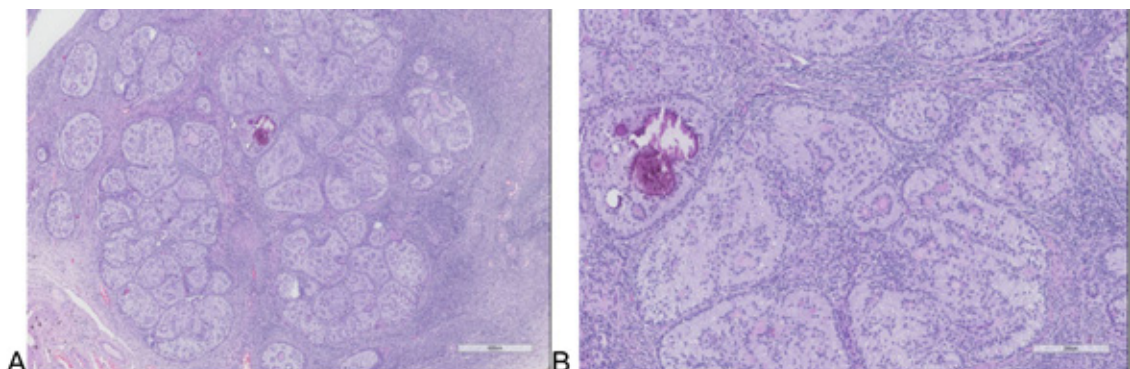
FIGURA 2. Macroscópica intraoperatoria . Durante el acto quirúrgico, se observa macroscópicamente una formación nodular de 3 x 3 x 2 cm, con superficie externa irregular. Al corte, tejido sólido, amarillento



cuantitativa negativa; lactato deshidrogenasa (LDH): 366 UI/l; todos dentro de los valores normales (VN), a excepción de la inhibina B de 350 pg/ml (VN < 175 pg/ml para la edad).

Se realizó la exéresis laparoscópica de la formación con conservación del ovario (Figura 2). En el examen microscópico, se observó una proliferación organizada en túbulos rodeados de membrana basal gruesa, eosinofílica que contenía luces con cuerpos hialinos. Estroma fusocelular blando. Presencia de hasta 1 mitosis/campos de gran aumento (CGA) y múltiples calcificaciones. Sin necrosis (Figura 3). Las células mostraron expresión difusa con patrón de membrana de CD99, inhibina y creatina quinasa (*creatine kinase*; CK, por sus siglas en inglés) (AE1-AE-3). No se observó marcación con antígeno epitelial de membrana (*epithelial membrane antigen*; EMA, por sus siglas en inglés).

Figura 3. A. Microscopía. H-E40X. Proliferación organizada en túbulos anulares complejos. B. Microscopía. H-E100X. Células de Sertoli dispuestas en túbulos complejos constituidos por células pálidas en torno a cuerpos hialinos y áreas calcificadas



Diagnóstico: tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares del ovario. Márgenes quirúrgicos en contacto con la lesión. Se realizó una nueva exploración quirúrgica laparoscópica: cavidad abdominal, útero y anexo derecho, macroscópicamente no comprometidos. Se llevó a cabo una anexectomía izquierda, y se identificó una lesión residual microscópica de 0,5 x 0,3 cm, con iguales características histológicas e inmunohistoquímicas que la descritas en la biopsia original. Se realizaron estudios de estadificación, sin evidencia de enfermedad (tumor localizado). Se solicitaron estudios complementarios a sus padres y un estudio genético a la paciente, los cuales están pendientes. Se brindó asesoramiento sobre el diagnóstico, pronóstico, patrón de herencia e importancia del seguimiento interdisciplinario a la paciente y su familia.

DISCUSIÓN

El SPJ es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, pigmentación mucocutánea e incremento de riesgo de cáncer hereditario (Tabla 1).³ Es una entidad infrecuente con una prevalencia estimada de 1 : 8000 a 1 : 200 000, con igual afectación en hombres y mujeres. Está asociado con la mutación en el gen *STK11*, con función supresora de tumores, ubicado en el cromosoma 19p13.3, que codifica una serina-treonina quinasa.

Aproximadamente, un 25 % tienen una mutación *de novo*.³ El riesgo de cáncer gastrointestinal oscila entre el 37 % y el 93 %. Se asocia con tumores extracolónicos, mayormente,

en el páncreas y la mama. Las mujeres tienen un riesgo incrementado de adenocarcinoma de desviación mínima (neoplasia de cérvix no relacionada con el virus del papiloma humano –human papillomavirus; HPV, por sus siglas en inglés–) con características histológicas de aspecto benigno, que constituyen un desafío diagnóstico,⁴ y neoplasias ováricas.⁵ Existen diferentes recomendaciones para el seguimiento ginecológico, que incluyen examen mamario desde los 18 años, mamografía (se debe considerar la resonancia magnética nuclear –RMN–) desde los 25 años, ecografía ginecológica y CA-125 desde los 18 o 25 años (según las series) y realización de Papanicolaou.⁶⁻⁹

Aproximadamente, 1/3 de los TCSTA está asociado a SPJ.¹⁰ La primera descripción de esta entidad fue hecha por Scully en 1970.¹¹ Suelen tener comportamiento benigno, aunque los casos no asociados a SPJ tienen mayor tendencia a la malignidad.¹² Ocurren, mayormente, en la edad reproductiva (promedio de 30 años,¹³ aunque se han descrito casos en pacientes posmenopáusicas (rango: 4-76 años).¹⁴ Pueden ser productores de estrógeno (el 40-60 %) y manifestarse con pseudopubertad precoz, sangrado genital o, si hay componente androgénico, producir hirsutismo, hipertrofia de clítoris y cambios en la voz. En los casos en los que no hay producción hormonal, la clínica es de dolor abdominal.¹³ Las formas esporádicas suelen presentarse en la cuarta década, asociadas a sintomatología por secreción de estrógenos, ser unilaterales y grandes. Por el contrario, los TCSTA asociados a SPJ suelen presentarse incidentalmente en la tercera década y ser bilaterales y pequeños.¹⁵

En nuestro caso, se trató de un hallazgo

TABLA 1. Riesgo individual de neoplasias extracolónicas asociadas a síndrome de Peutz-Jeghers, comparado con el riesgo de población general estimado y el rango de edad promedio al momento del diagnóstico

Localización	Riesgo de la población general	Riesgo sindrómico	Rango de edad promedio al momento del diagnóstico
Estómago	< 1 %	29 %	30-40
Intestino delgado	< 1 %	13 %	37-42
Páncreas	1,5 %	11-36 %	41-52
Mama	12,4 %	32-54 %	37-59
Ovario (mayormente TCSTA)	1,6 %	21 %	28
Útero	2,7 %	9 %	43
Cervix (adenoma maligno)	< 1 %	10 %	34-40
Testículo (tumor de Sertoli)	< 1 %	9 %	6-9
Pulmón	6,9 %	7-17 %	47

TCSTA: tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares.

Adaptado de Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223–263.³

incidental de un tumor pequeño, pero unilateral. Con independencia del contexto clínico, histológicamente, muestran las mismas características y presentan estructuras tubulares simples y complejas, constituidas por células de citoplasma amplio pálido¹³ con la marcación descrita en nuestro caso. Los tumores esporádicos suelen formar una masa tumoral, mientras que, en los TCSTA asociados a SPJ, los túbulos anulares se distribuyen en el estroma ovárico, sin constituir una formación tumoral. Usualmente, se identifican 3-4 figuras mitóticas en 10 CGA. No existen criterios histológicos definitivos de malignidad, y es difícil predecir su comportamiento. Un patrón de crecimiento infiltrativo e incremento de la actividad mitótica han sido asociados a un comportamiento más agresivo.¹³

Respecto del tratamiento, los TCSTA con o sin SPJ son manejados con cirugía: anexectomía uni-, bilateral o asociada a histerectomía según el estadio, edad y deseos de fertilidad. Si el tumor tiene un comportamiento clínico maligno, se debe evaluar la necesidad de quimioterapia y/o radioterapia. Asimismo, como la vía de diseminación es fundamentalmente linfática, se puede plantear la realización de linfadenectomía pélvica para prevenir recurrencias. Sin embargo, no hay protocolos de tratamiento adyuvante, debido a la falta de datos en la literatura respecto del comportamiento y pronóstico de estos tumores.¹²

A pesar de su habitual comportamiento y aspecto histológico benigno, deben considerarse como una neoplasia potencialmente maligna, en especial, en los casos esporádicos, y, por tanto, efectuar un estrecho seguimiento imagenológico y con marcadores tumorales. Siendo imprescindible el trabajo interdisciplinario, se recomienda el seguimiento ginecológico desde la pubertad para realizar un control oportuno que permita diagnosticar tempranamente patologías asociadas, lo que mejora el pronóstico y la sobrevida de las pacientes. ■

REFERENCIAS

1. Lim D, Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances. *Pathology*. 2018; 50(2):178-89.
2. Young R. Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors: Reflections on a 40-Year Experience With a Fascinating Group of Tumors, Including Comments on the Seminal Observations of Robert E. Scully, MD. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142(12):1459-84.
3. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(2):223-63.
4. Banno K, Kisu I, Yanokura M, Masuda K, et al. Hereditary gynecological tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome (Review). *Oncol Lett*. 2013; 6(5):1184-8.
5. Achatz MI, Porter C, Brugières L, Druker H, et al. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(13):e107-14.
6. Khanna K, Khanna V, Bhatnagar V. Peutz-Jeghers syndrome: need for early screening. *BMJ Case Rep*. 2018; 11(1):e225076.
7. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Westra W, Hefferon T, et al. Peutz-Jeghers Syndrome. In: Riegert-Johnson DL, Boardman LA, Hefferon T, Roberts M (eds.). *Cancer Syndromes*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; 2009. Pág. 26.
8. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010; 59(7):975-86.
9. Turpin A, Cattani S, Leclerc J, Wacrenier A, et al. Prédisposition héréditaire aux cancers digestifs, mammaires, gynécologiques et gonadiques: état des lieux du syndrome de Peutz-Jeghers. *Bull Cancer*. 2014; 101(9):813-22.
10. Oliva E, Álvarez T, Young RH. Sertoli Cell Tumors of the Ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(2):143-56.
11. Scully RE. Sex cord tumor with annular tubules a distinctive ovarian tumor of the Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer*. 1970; 25(5):1107-21.
12. Chatziioannidou K, Botsikas D, Tille JC, Dubuisson J. Preservation of fertility in non-Peutz-Jegher syndrome-associated ovarian sex cord tumour with annular tubules. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015:bcr2014207841.
13. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. Sex cord-stromal tumours. In: *WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2014. Págs. 44-56.
14. Gupta N, Kothari DC, Arora N. Ovarian Sertoli Cell Tumor: A Rare Case of Sex Cord Stromal Tumor. *Int J Sci Stud*. 2014; 2(8):280-3.
15. Meserve E, Nucci M. Peutz-Jeghers Syndrome: Pathobiology, Pathologic Manifestations, and Suggestions for Recommending Genetic Testing in Pathology Reports. *Surg Pathol Clin*. 2016; 9(2):243-68.

Síndrome anti-GQ1b en un niño con síndrome de Miller-Fisher-Bickerstaff

Anti-GQ1b syndrome. A child with Miller-Fisher-Bickerstaff syndrome

Dra. María A. Amadi^a, Dra. Marina Orlandi^a, Dr. Federico E. Pérez^a, Dr. Pablo X. Goldaracena^a,
Dra. Ofelia Brogiolo^a y Dra. Eslid Y. Almonacid García^a

RESUMEN

El síndrome anti-GQ1b reúne el síndrome de Miller-Fisher y la encefalitis del tronco cerebral de Bickerstaff, entre otras entidades. Tienen etiopatogenia común, constituida por la presencia de anticuerpos anti-GQ1b que reaccionan contra los sitios GQ1b del sistema nervioso según sea su accesibilidad. La prevalencia anual del síndrome de Miller-Fisher es de 0,09 casos por 100 000 habitantes por año y no existen estudios epidemiológicos sobre la encefalitis del tronco cerebral de Bickerstaff, que sería menos frecuente. De evolución natural hacia la mejoría, se beneficia del tratamiento con gammaglobulina endovenosa.

Se presenta a un paciente de 12 años con síndrome de Miller-Fisher-Bickerstaff tras un episodio de diarrea aguda por *Campylobacter jejuni* en el que los anticuerpos anti-GQ1b resultaron positivos. Es nuestro objetivo comunicar sobre un síndrome de presentación poco habitual en pediatría a fin de advertir acerca de la necesidad de su sospecha precoz y solicitud de estudios de laboratorio específicos.

Palabras clave: síndrome anti-GQ1b, síndrome de Miller-Fisher, encefalitis de Bickerstaff, síndrome de Guillain-Barré atípico.

ABSTRACT

Miller-Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis, among others, constitute the anti-GQ1b syndrome, with a common immune pathophysiologic pathway characterized by the presence of anti-GQ1b antibodies, which react against the different nervous system GQ1b sites according to their different accessibility. The Miller-Fisher syndrome has a prevalence of 0.09 cases per 100 000 people-year but there are not epidemiological studies about Bickerstaff brainstem encephalitis, that it seems to be less frequent. In spite of having a good natural outcome, the immunoglobulin administration has been established as efficacious at improving it. A twelve-year-old boy suffering from Miller-Fisher-Bickerstaff syndrome after an acute *Campylobacter jejuni* diarrhea with positive titers of anti-GQ1b and anti-QGT1a antibodies is presented. We

communicate a very uncommon pediatric disease with the aim of warning about the importance of its early suspicion and the need of specific laboratory determinations.

Key words: anti-GQ1b syndrome, Miller-Fisher syndrome, Bickerstaff brainstem encephalitis, atypical Guillain-Barre syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e333>

Cómo citar: Amadi MA, Orlandi M, Pérez FE, Goldaracena PX, et al. Síndrome anti-GQ1b en un niño con síndrome de Miller-Fisher-Bickerstaff. Arch Argent Pediatr 2020;118(3):e333-e337.

INTRODUCCIÓN

El síndrome anti-GQ1b, caracterizado por la presencia en la sangre periférica de anticuerpos antigangliósidos, incluye diferentes entidades clínicas: el síndrome de Miller-Fisher (SMF), variante poco frecuente del síndrome de Guillain-Barré (SGB), la encefalitis del tronco cerebral de Bickerstaff (EB), el síndrome de debilidad faringocervicobraquial (SDFCB), la oftalmoparesia aguda (OA) y la neuropatía atáxica aguda (NAA), cuyo biomarcador común lo constituyen dichos anticuerpos. Su presencia en estas diferentes entidades clínicas permitiría inferir una patogenia común para todas ellas, que depende de la expresión de los receptores GQ1b en el sistema nervioso (SN) y de la variable accesibilidad de los anticuerpos a dichos sitios.¹⁻³

Los anti-GQ1b se encuentran presentes en el 85 % de los casos de SMF y en el 66 % de los de EB.^{3,4} El SMF ha sido asociado con infección intestinal por *Campylobacter jejuni* y, menos frecuentemente, con infecciones respiratorias por *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* y virus de Epstein-Barr (VEB). Algunas cepas del *Campylobacter* presentan oligosacáridos que se mimetizan con los gangliósidos del SN y favorecen la producción de anticuerpos anti-GQ1b.^{5,6}

Algunos investigadores hipotetizan que las diferencias en la especificidad de los anticuerpos anti-GQ1b están relacionadas con la variedad de manifestaciones clínicas, debido a la expresión

a. Sala 3ª de Internación de Clínica Pediátrica del Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Superiora Sor María Ludovica de La Plata.

Correspondencia:

Dra. María A. Amadi: maamadivesiroglos@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-8-2019

Aceptado: 26-12-2019

distinta de los gangliósidos en diversas partes del SN.⁷ El antígeno GQ1b se expresa, principalmente, en las regiones paranodales de la porción extramedular de los nervios oculomotores. Los anticuerpos anti-GQ1b afectan la región presináptica de las uniones neuromusculares de los pares IV y VI. La localización del receptor tiene relación directa con las manifestaciones clínicas del síndrome anti-GQ1b, tales como la oftalmoparesia.⁸

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 12 años de edad, que ingresó por diplopía, ptosis palpebral izquierda, entropía del ojo derecho, disestesias en las manos y alteraciones de la marcha de inicio súbito, tras un episodio de diarrea aguda. Se constató a un paciente en regular estado general, lúcido, que respondía a órdenes simples, con tendencia al sueño y acentuada labilidad emocional. Presentaba disartria y disfonía, dificultad para la deglución de su propia saliva y, en el examen de las fauces, lateralización de la úvula hacia la derecha (Figura 1). Se constató, además, ptosis palpebral izquierda y estrabismo convergente del ojo derecho con pupilas isocóricas y reactivas a la luz (Figura 2). Presentó cuadriparesia global leve con predominio distal de los miembros superiores y del hemicuerpo derecho con reflejos osteotendinosos exaltados en los miembros inferiores, clonus bilateral agotable, signo de Babinski positivo espontáneo bilateral, marcha parética, inestable.

Se solicitó una resonancia nuclear magnética (RNM) simple del encéfalo y de la médula, que fue normal; estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), cuya presión de apertura y examen citofisicoquímico fueron normales; reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction; PCR, por sus siglas en inglés) múltiple en tiempo real, panel meníngeo, y cultivo para virus y bacterias: negativo. Serologías para *Mycoplasma pneumoniae*, Chagas, hepatitis B y C, VEB, virus de la inmunodeficiencia humana (human immunodeficiency virus; HIV, por sus siglas en inglés), prueba serológica para la sífilis (Venereal Disease Research Laboratory; VDRL, por sus siglas en inglés): negativas. El cultivo de materia fecal fue negativo por no haberse conservado ésta, en el medio de cultivo pertinente (Skirrow); por eso, se solicitó PCR múltiple en tiempo real, panel gastrointestinal, que resultó positiva para *Campylobacter jejuni* y *Cryptosporidium* spp. El examen de fondo de ojo, el electroencefalograma y la velocidad de conducción nerviosa fueron normales.

Ante la sospecha de síndrome anti-GQ1b, variante Miller-Fisher-Bickerstaff, se solicitaron los anticuerpos específicos, que fueron fuertemente positivos. Los títulos de anticuerpos realizados por la técnica de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA, por sus siglas en inglés) se expresaron como relaciones porcentuales con respecto a un calibrador y se asignaron distintas categorías de títulos: el

FIGURA 1. Se observa la desviación de la úvula hacia la derecha por la parálisis del glossofaríngeo



FIGURA 2. Paciente al ingresar a su internación con ptosis palpebral, paresia facial y sonda nasogástrica



negativo fue < 30 ; zona gris: 30-50; valor de corte: 50; positivo: > 50 -100; fuertemente positivo: > 100 . Fue un valor cualitativo que se obtuvo de la razón de dos valores (valor de la muestra/valor del calibrador) multiplicado por 100 y se expresó como porcentual.

Se trató con gammaglobulina humana estándar (400 mg/kg/día) por 5 días, azitromicina (dosis total de 1 g) y tratamiento de sostén. Al décimo día de internación, se observó una mejoría clínica; reinició la alimentación por vía oral, la deambulación con andador y la asistencia para las transferencias. El día 15° del inicio de la enfermedad, se repitió la punción lumbar y apareció una disociación albuminocitológica con recuento celular de 2 elementos por mm^3 (valor normal -VN-: 0-2) y proteinorraquia de 0,64 g/l (VN: 0,30-0,5).

Se otorgó el alta hospitalaria y continuó en seguimiento ambulatorio con los servicios de Clínica Pediátrica, Neurología y Rehabilitación. Transcurridos tres meses del inicio del cuadro clínico, el niño se encontraba en excelente estado general, de buen ánimo, deambulando sin asistencia, con discreta mejoría de la paresia del sexto par y con diplopía. A los seis meses, caminaba sin dificultad, no presentaba diplopía y solo persistía discreta ptosis palpebral izquierda (Figura 3).

FIGURA 3. Paciente a los 6 meses de evolución; se observa la mejoría de la ptosis palpebral y la paresia facial



DISCUSIÓN

El SMF, variante poco frecuente del SGB, se caracteriza por la tríada clínica: oftalmoparesia, hipo- o arreflexia y ataxia. La incidencia del SMF se ha estimado en 0,09 casos por 100 000 habitantes por año y corresponde al 1,6 % de todos los casos de SGB. Es más frecuente en los varones que en las mujeres, tiene predilección estacional, se observa más en primavera y ocurre, habitualmente, entre una y tres semanas después de padecer un proceso infeccioso de la vía respiratoria superior o digestiva.^{1-4,6}

De patogenia autoinmune, se producen anticuerpos contra los antígenos GQ1b, que se expresan en las regiones paranodales del trayecto extramedular de los nervios craneales y en los ganglios raquídeos posteriores.^{3,4} El 90 % de los pacientes con SMF presenta anticuerpos antigangliósidos GQ1b. Se ha observado reactividad cruzada de estos anticuerpos con epítomos de *Campylobacter jejuni*, como en nuestro paciente.⁴

Los gangliósidos GQ1b constituyen un componente lipídico abundante en los nervios oculomotores, lo que explica la oftalmoplejía; mientras que la ataxia se atribuye a la afectación de las fibras sensitivas gruesas en los ganglios de las raíces posteriores y a la expresión de dichos antígenos en los husos de las uniones neuromusculares de los músculos de los miembros. Pueden afectarse otros pares craneales, como el glosofaríngeo y el facial.^{2,3}

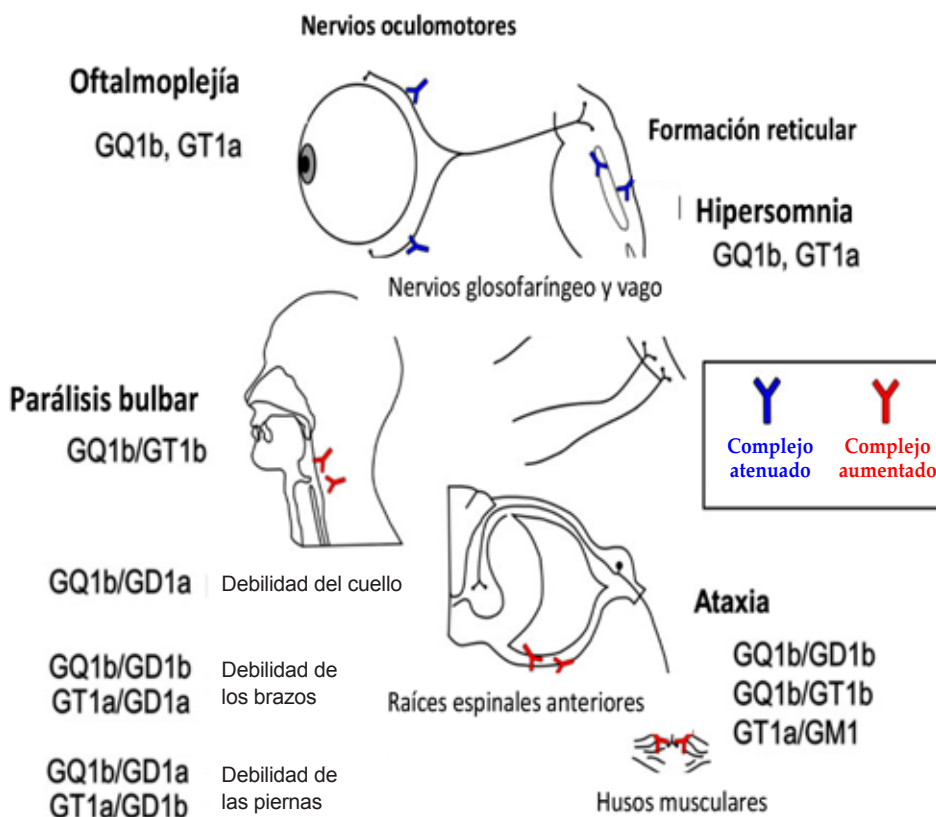
La debilidad en las extremidades o en los músculos respiratorios es más propia del SGB; aunque existe un contínuum entre estas entidades y es posible la aparición de insuficiencia respiratoria en los pacientes con SMF (el 1 %).^{2,3,5} El diagnóstico es clínico, ya que los exámenes complementarios suelen ser normales al inicio del cuadro. Es fundamental un alto índice de sospecha para comenzar precozmente el tratamiento. La disociación albuminocitológica en el LCR suele ocurrir pasados los primeros 7 días del inicio del cuadro. El tratamiento del SMF consiste en la administración de gammaglobulina estándar a razón de 400 mg/kg/día por 5 días o 2 g/kg en una única dosis intravenosa.^{4,9}

La EB, caracterizada por oftalmoplejía, ataxia, hipo-/hiper- o arreflexia y alteración de la conciencia, es una entidad diferente del SMF, aunque comparten las mismas características clínicas y fisiopatológicas, a excepción de la alteración de la conciencia e hiperreflexia, requisitos necesarios para poder clasificarla como tal.⁹

Otros signos son la paresia del nervio facial (de presentación más tardía), los reflejos plantares extensores y la ataxia, atribuida a la afectación del sistema propioceptivo aferente más que al compromiso cerebelar, como en el SMF. El compromiso de la conciencia puede ser explicado por la afectación de la sustancia reticular del tronco cerebral debido a la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica en el área postrema, que facilitaría el acceso de los anticuerpos.^{2,10} Si bien la mortalidad en dicho síndrome es sumamente infrecuente y la mayoría de los pacientes evolucionan hacia la curación espontánea, existe la posibilidad de complicaciones graves, tales como el paro respiratorio y la broncoaspiración.^{2-4,10,11}

Ambas entidades comparten manifestaciones clínicas y base autoinmune común dada por la presencia de anticuerpos anti-GQ1b, razón por la cual forman parte del síndrome anti-GQ1b, que podría considerarse un espectro continuo de la misma enfermedad.^{1,2,12} Frente a un paciente con paresias/parálisis de pares craneanos de inicio agudo, trastornos de la marcha, labilidad emocional y/o tendencia al sueño, estudios de neuroimagen y examen de LCR normales al inicio, con el antecedente cercano de haber padecido una infección de la vía aérea superior o gastrointestinal, se debería pensar en el síndrome anti-GQ1b y solicitar los anticuerpos específicos que permitirán arribar al diagnóstico sindrómico. ■

FIGURA 4. Distribución antigénica propuesta



Los nervios oculomotores y la formación reticular pueden expresar GQ1b, pero no los complejos gangliósidos del GQ1b. Los husos musculares pueden expresar GQ1b/GD1b, GQ1b/GT1b, GT1a/GM1, y los anticuerpos contra estos complejos antígenicos pueden producir ataxia. Los nervios vagos y glossofaríngeos pueden expresar GQ1b/GT1b, y los anti-GQ1b/GT1b pueden producir parálisis bulbar. Las raíces anteriores de los nervios espinales pueden expresar GQ1b/GD1a, GQ1b/GD1b, GT1a/GD1a y GT1a/GD1b, y los anticuerpos contra estos complejos gangliósidos pueden producir debilidad del cuello y de los miembros. Traducido al castellano de Fukami, Y., Wong, A. H. Y., Funakoshi, K., Safri, A. Y., Shahrizaila, N. & Yuki, N. Anti-GQ1b antibody syndrome: anti-ganglioside complex reactivity determines clinical spectrum. *European Journal of Neurology*, (2015), 23(2), 320–326. doi:10.1111/ene.1276.(3).

Agradecimiento

Al bioquímico Darío Álvarez del Centro de Diagnóstico Prof. E. Rossi de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) por su generoso aporte en el diagnóstico de la enfermedad de nuestro paciente.

REFERENCIAS

1. Deschle F, Di Pace JL, Carnero Contentti E, Hryb J, et al. Síndrome de Fisher-Bickerstaff: espectro clínico del anti-GQ1b. *Neurol Arg.* 2013;5(4):270-5.
2. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(5):576-83.
3. Lo YL. Clinical and Immunological Spectrum of the Miller-Fisher syndrome. *Muscle Nerve.* 2007;36(5):615-27.
4. Sánchez Torrent L, Noguera JA, Pérez Dueñas B, Nascimento Osorio A, et al. Síndrome de Miller-Fisher en la edad pediátrica: descripción de tres casos. *An Pediatr (Barc).* 2009;71(4):377-8.
5. Godschalk PC, Heikema AP, Gilbert M, Komagamine T, et al. The crucial role of *Campylobacter jejuni* genes in anti-ganglioside antibody induction in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(11):1659-65.
6. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum clinical analysis of 581 cases. *J Neurol.* 2008;255(5):674-82.
7. Yoon L, Kim BR, Kim HY, Kwak MJ, et al. Clinical characterization of anti-GQ1b antibody syndrome in Korean Children. *J Neuroimmunol.* 2019;330:170-3.
8. Lule-Alatorre KP, Domínguez-Borgua A, Martín-Ramírez J, López-Galicia D, et al. Bickerstaff: encefalitis del tallo cerebral. *Med Int Méx.* 2014;30(5):575-83.
9. Jacobs BC, O'Hanlon GM, Bullens RW, Veitch J, et al. Immunoglobulins inhibit pathophysiological effects of anti-GQ1b-positive sera at motor nerve terminals through inhibition of antibody binding. *Brain.* 2003;126(Pt 10):2220-34.
10. Kuwabara S, Misawa S, Mori M. Is 'Bickerstaff brainstem encephalitis' really encephalitis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(7):712.
11. Yuki N, Sato S, Tsuji S, Hozumi I, et al. An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher's syndrome. *J Neurol Sci.* 1993;18(1):83-7.
12. Puma A, Benoit J, Sacconi S, Uncini A. Miller Fisher syndrome, Bickerstaff brainstem encephalitis and Guillain-Barre syndrome overlap with persistent non-demyelinating conduction blocks: a case report. *BMC Neurol.* 2018;18(1):101.

Invaginación íleo-colónica en un paciente adolescente con fibrosis quística

Ileocolonic intussusception in an adolescent patient with cystic fibrosis

Dra. Adriana E. Bustamante^a, Dra. Claudia Y. Rodríguez-Garza^b, Dra. Lourdes Mascareñas-Martínez^a y Dra. Carolina Garza-González^b

RESUMEN

La invaginación intestinal ocurre cuando un segmento proximal de intestino se repliega dentro de la luz de un segmento distal adyacente y provoca obstrucción intestinal. Es una causa común de abdomen agudo en los dos primeros años de la vida, pero raro en niños mayores. Un varón de 16 años, con diagnóstico de fibrosis quística, se presentó con un cuadro compatible con síndrome de oclusión intestinal distal. Consultó a la clínica con dolor abdominal y una masa palpable en el hipocondrio derecho. Se realizó ecografía abdominal y tomografía de abdomen contrastada, que demostraron invaginación íleo-colónica con signos de isquemia intestinal, necrosis y pneumatosis de la pared intestinal. Fue intervenido: se realizó resección del íleon terminal y hemicolon derecho, y se detectó una tumoración en ciego. La invaginación íleo-colónica es una causa rara de abdomen agudo en pacientes adolescentes con fibrosis quística y puede estar asociada a una causa orgánica subyacente.

Palabras clave: invaginación intestinal, fibrosis quística, obstrucción intestinal.

ABSTRACT

Intestinal intussusception occurs when a proximal segment of the intestine telescopes into the lumen of an adjacent distal segment, causing intestinal obstruction. It is a common cause of acute abdomen in the first two years of life, but rare in older children. A 16-year-old male with a diagnosis of cystic fibrosis presented with symptoms compatible with distal intestinal occlusion syndrome. He came at the cystic fibrosis clinic with a 5-day evolution of abdominal pain and a palpable mass in the right hypochondrium. Abdominal ultrasound and abdominal contrasted tomography were performed demonstrating ileo-colonic invagination with signs of intestinal ischemia, necrosis and pneumatosis of the intestinal wall. He underwent surgery with resection of the terminal ileum and right hemicolon, and

a tumor in the caecum was found. This is a rare cause of acute abdomen in young patients with cystic fibrosis and may be associated with an underlying organic cause.

Key words: intussusception, cystic fibrosis, intestinal obstruction.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e338>

Cómo citar: Bustamante AE, Rodríguez-Garza CY, Mascareñas-Martínez L, Garza-González C. Invaginación íleo-colónica en un paciente adolescente con fibrosis quística. Arch Argent Pediatr 2020;118(3):e338-e341.

INTRODUCCIÓN

La invaginación intestinal ocurre cuando un segmento proximal de intestino se repliega dentro de la luz de un segmento distal adyacente, lo que provoca obstrucción intestinal. Es una causa relativamente común de abdomen agudo en los dos primeros años de la vida y su etiología es desconocida. Después de esa edad, la incidencia de invaginación disminuye y solo el 30 % de los casos ocurren en niños mayores. En tanto que, en los adultos, la invaginación intestinal es rara y contabiliza solo el 5 % de todos los casos de invaginación reportados.

Suele encontrarse una causa subyacente, como púrpura de Henoch-Schönlein, fibrosis quística (FQ), discrasias hematológicas, divertículo de Meckel y tumoraciones que actúan como cabeza de invaginación.¹ La FQ es conocida como factor de riesgo para el desarrollo de invaginación, y la edad de presentación es entre los 9 y los 12 años.^{2,3} Se presenta el caso de un adolescente de 16 años con FQ que desarrolló una invaginación intestinal.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 16 años con diagnóstico de FQ, Phe 508 del homocigota, insuficiente pancreático, que consultó con una historia de 5 días de dolor abdominal de tipo cólico localizado en el flanco derecho con evacuaciones escasas, de características líquidas, sin moco ni sangre. No presentó vómitos, pero sí anorexia y pérdida de 3 kg de peso con

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

- Clínica de Fibrosis Quística, Centro de Prevención y Rehabilitación de Enfermedades Pulmonares Crónicas (CEPREP), Servicio de Neumología.
- Centro de Diagnóstico por Imágenes, Radiología Pediátrica, Monterrey, México.

Correspondencia:

Dra. Adriana E. Bustamante: abustamante@ceprep.edu.mx

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-10-2019

Aceptado: 2-12-2019

respecto al peso registrado un mes antes en su historia clínica. El joven tenía antecedentes de un episodio de dolor abdominal similar el año previo, diagnosticado como síndrome de oclusión intestinal distal (SOID), que se resolvió con la administración de solución de polietilenglicol y enemas.

En esta oportunidad, vino a consulta con dolor abdominal de tipo cólico de 5 días de evolución. En el examen físico, no se observó compromiso del estado general. El abdomen era blando, con ruidos hidroaéreos positivos y se palpó una masa en el hipocondrio derecho, dolorosa ante el tacto.

Se realizó una radiografía directa de abdomen de pie, en la que se observó una masa en el flanco derecho que desplazaba las asas hacia la izquierda. No se visualizaron niveles hidroaéreos. Se realizó una ecografía abdominal, que mostró una “imagen de dona” o “pseudorriñón”, típicas de invaginación intestinal, en el lado derecho del abdomen (Figura 1). Debido a la evolución prolongada, se realizó una tomografía de abdomen con contraste, en la que se confirmó la invaginación, que involucraba el íleon terminal y el colon derecho con signos de isquemia intestinal, necrosis y neumatosis de la pared (Figura 2).

FIGURA 1. Ultrasonido abdominal. A. Ángulo hepático del colon con imagen de aspecto en “pseudorriñón”, característica de intususcepción con presencia de múltiples ganglios linfáticos reactivos (►). B. Signos de la diana y doppler color de asa intususcepta (*) con escaso flujo vascular que sugiere isquemia

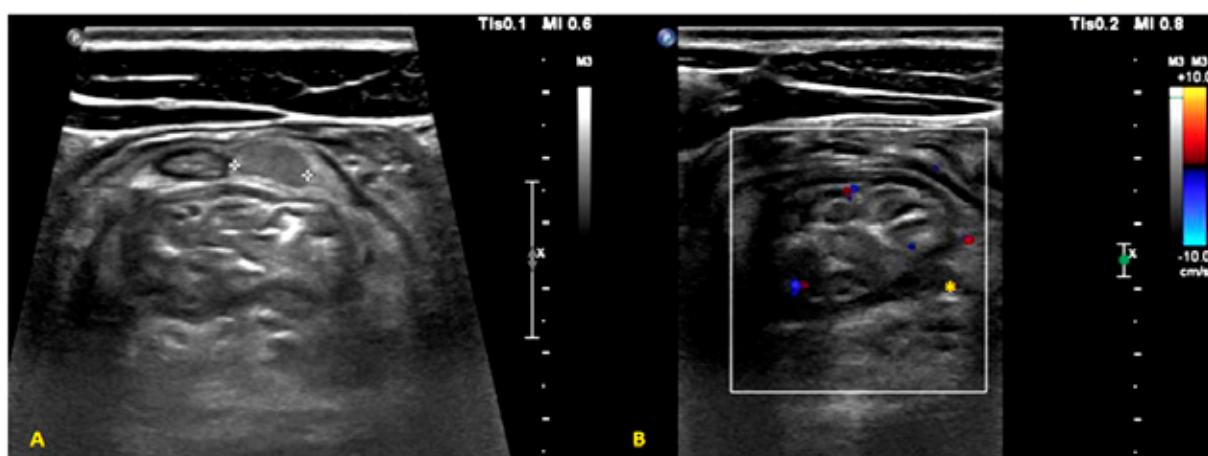
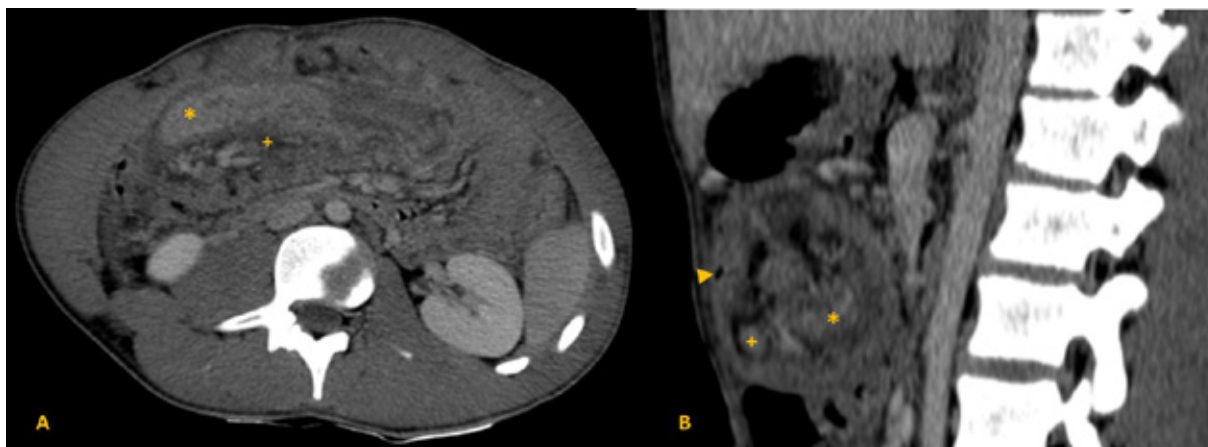


FIGURA 2. Tomografía abdominal con contraste intravenoso. A. Corte axial en el que se observa el hipocondrio derecho con imagen conformada por asa de íleon replegada (*) y tejido graso del mesenterio dentro de asa colónica receptora (+), característico de intususcepción ileocólica. B. Corte sagital con signo de la diana caracterizado por asa de íleon replegada (*) en asa receptora de colon, grasa mesentérica, ganglios linfáticos reactivos (+) y neumatosis intestinal (►)



Los estudios de laboratorio mostraron biometría hemática: hemoglobina de 13,6 g/dl; hematocrito: el 42 %; glóbulos blancos: 11 100/mm³; neutrófilos: el 82,6 %; glucemia, urea, pruebas de función hepática y electrolitos normales. En las pruebas de función pulmonar basales, tenía un volumen espiratorio forzado al primer segundo del 77 % del predicho.

Dada la evolución y los resultados de estudios efectuados, el mismo día de la consulta, se hospitalizó e indicó laparotomía. Por el compromiso en la perfusión, se realizó hemicolectomía derecha e íleo-transverso-anastomosis. En la pieza operatoria, se detectó la presencia de una tumoración en el ciego. La anatomía patológica informó sobre una pieza operatoria que comprendía el íleon terminal (15 cm), el hemicolon derecho (16 cm) y el apéndice cecal. Se observó necrosis isquémica transmural asociada a un proceso inflamatorio agudo. Ganglios disecados con hiperplasia folicular. En el ciego, se identificó una tumoración que medía 2,5 x 2,3 x 2,3 cm, ovoide, exofítica, bien circunscrita, situada a 2 cm de la válvula ileocecal con características de pólipo inflamatorio, posible cabeza de invaginación. El paciente se recuperó satisfactoriamente y fue dado de alta al sexto día posoperatorio. En los controles ambulatorios, ha tenido buena evolución, ha recuperado su peso previo y no ha presentado complicaciones.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones y complicaciones gastrointestinales, como la malabsorción secundaria a la mala digestión de alimentos, íleo meconial y síndrome de obstrucción intestinal, entre otros, son altamente frecuentes en la FQ. La presencia de dolor abdominal de tipo cólico en los pacientes con FQ suele asociarse a SOID. Este es un cuadro de obstrucción intestinal ocasionado por la acumulación de materia fecal espesa en el íleon terminal y el colon ascendente. Como causa de este síndrome, se han citado la insuficiencia pancreática, restos de alimentos mal digeridos, moco altamente viscoso y adherente por la disfunción del canal de cloro que depende del regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; CFTR, por sus siglas en inglés) y alteraciones de la motilidad intestinal.

La frecuencia del SOID es variable y oscila entre el 10 % y el 24 % de los pacientes.³ Se ha asociado a un genotipo grave, en particular, a la mutación Phe 508 del homocigoto. Otros factores

de riesgo para SOID son historia de íleo meconial, de cirugía abdominal previa y de trasplante de pulmón.^{4,5}

El SOID puede ocurrir con obstrucción intestinal completa o incompleta.⁶ El completo corresponde a una obstrucción intestinal completa evidenciada por vómitos biliosos y/o niveles hidroaéreos en el intestino delgado observados en la radiografía de abdomen asociados a una masa fecal en el área ileocecal, acompañados con dolor abdominal o distensión. En tanto que el incompleto se define como dolor abdominal de pocos días de evolución y/o distensión asociada a una masa fecal en la zona ileocecal, pero sin signos y/o síntomas de obstrucción intestinal completa.⁷

Los signos y síntomas de presentación del SOID son dolor abdominal de tipo cólico, náuseas, vómitos y masa palpable en la fosa ilíaca derecha. El comienzo del cuadro es típicamente agudo. Los estudios de imágenes de utilidad incluyen la radiografía directa de abdomen de pie, el ultrasonido y la tomografía computada de abdomen.³ El diagnóstico diferencial incluye la invaginación intestinal, la obstrucción intestinal por bridas, la apendicitis aguda y la enfermedad inflamatoria intestinal. La invaginación intestinal puede presentarse con características o síntomas similares al SOID y los estudios de imágenes pueden ayudar al diagnóstico diferencial.

En pacientes con FQ, la materia fecal espesa y adherente, que se acumula en el intestino, puede actuar como cabeza de invaginación. Además, se han evidenciado problemas de motilidad y aumento del espesor de la pared del colon, lo cual puede contribuir al desarrollo de la invaginación.⁸ En la edad pediátrica, el ultrasonido de abdomen puede hacer el diagnóstico con exactitud y, en muchos casos, se puede llevar a cabo la reducción hidrostática de las asas invaginadas mediante enema. En los pacientes adultos con FQ, existe, con mayor frecuencia, una causa orgánica subyacente que actúa como cabeza de invaginación. En una serie de 6 casos reportada en la bibliografía, se detectaron, en dos pacientes, pólipos adenomatosos y, en tres, patologías apendiculares. En el restante, solo se detectó materia fecal espesada.⁸ La forma de presentación puede ser aguda, subaguda o crónica, y la duración de los síntomas en una serie de casos, en promedio, es de 37,4 días, dependiendo de la localización.⁹

En los pacientes adolescentes, además de la ecografía abdominal, es recomendable realizar

una tomografía de abdomen/pelvis con contraste para evaluar la localización y la causa de la obstrucción, para hacer el diagnóstico diferencial y descartar complicaciones, en particular, cuando, pese al tratamiento del SOID, mejora la consistencia de las deposiciones, pero el dolor abdominal persiste. La invaginación en este grupo etario, generalmente, requiere una laparotomía para reducirla. La invaginación íleo-colónica es una causa rara de abdomen agudo en adolescentes con FQ y puede estar asociada a una causa orgánica subyacente. ■

REFERENCIAS

1. Cera SM. Intestinal intussusception. *Clin Colon Rectal Surg.* 2008; 21(2):106-13.
2. Holsclaw DS, Rocmans C, Shwachman H. Intussusception in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1971; 48(1):51-8.
3. Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the abdominal manifestations of cystic fibrosis in the adult patient. *Radiographics.* 2006; 26(3):679-90.
4. Canny JD, Brookes A, Bowley DB. Distal intestinal obstruction syndrome and colonic pathologies in cystic fibrosis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2017; 78(1):38-43.
5. Gilljam M, Chaparro C, Tullis E, Chan C, et al. GI complications after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2003; 123(1):37-41.
6. Munck A, Alberti C, Colombo C, Kashirskaya N, et al. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome. *J Cyst Fibros.* 2016; 15(4):531-9.
7. Houwen RH, Van der Doef HP, Sermet I, Munck A, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50(1):38-42.
8. Nash EF, Stephenson A, Helm EJ, Ho T, et al. Intussusception in adults with cystic fibrosis: a case series with review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2011; 56(12):3695-700.
9. Azar T, Berger DL. Adult intussusception. *Ann Surg.* 1997; 226(2):134-8

Deformidad torácica como causa de compresión traqueobronquial. A propósito de un caso clínico pediátrico

Chest deformity as a cause of tracheobronchial compression. A pediatric case

Lic. Pilar Caudevilla Lafuente^a, Dr. Carlos Martín de Vicente^b, Dr. Antonio Loste Ramos^c,
Lic. Enrique Suñen Sánchez^c y Dr. Juan P. García Íñiguez^d

RESUMEN

La escoliosis idiopática es la flexión y rotación anómala de los cuerpos vertebrales, que puede causar sintomatología respiratoria y alteración de función pulmonar. El síndrome de la espalda recta es una alteración caracterizada por una disminución del diámetro anteroposterior del tórax.

Se presenta a una paciente de 13 años afectada de escoliosis idiopática que desarrolló disnea de esfuerzo progresiva, estridor inspiratorio y disminución importante de función pulmonar, secundaria a compresión extrínseca del bronquio principal derecho y tercio medio traqueal por cuerpos vertebrales torácicos. A su vez, tenía una disminución del diámetro anteroposterior del tórax, factor determinante en la aparición de los síntomas. Se intervino mediante fijación de vértebra torácica T3-T11, con posterior mejoría clínica y funcional respiratoria. La escoliosis asociada a alteración de función pulmonar y estridor debe hacer sospechar la existencia de compresión de la vía aérea, especialmente, en pacientes con reducción del diámetro anteroposterior del tórax.

Palabras clave: escoliosis, obstrucción de las vías aéreas, disnea, síndrome de la espalda recta, pediatría.

ABSTRACT

Idiopathic scoliosis is the abnormal flexion and rotation of the vertebral bodies, causing respiratory symptoms and altered pulmonary function. Straight back syndrome is a decreased in the anteroposterior diameter of the thorax. We present a 13-year-old patient with idiopathic scoliosis who

developed progressive dyspnea, inspiratory stridor and a significant decrease in pulmonary function, because of extrinsic compression of the right main bronchus and the middle third of trachea by the thoracic vertebral bodies. She had also a decreased anteroposterior diameter of the thorax, being a determining factor in the appearance of symptoms. Surgery was performed by thoracic vertebra fixation T3 to T11, with subsequent clinical and functional respiratory improvement. Scoliosis associated with altered pulmonary function and stridor should make us suspect the existence of airway compression, especially in patients with reduction of the anteroposterior diameter of the thorax.

Key words: scoliosis, airway obstruction, dyspnea, straight back syndrome, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e342>

Cómo citar: Caudevilla Lafuente P, Martín de Vicente C, Loste Ramos A, Suñen Sánchez E, García Íñiguez JP. Deformidad torácica como causa de compresión traqueobronquial. A propósito de un caso clínico pediátrico. Arch Argent Pediatr 2020;118(3):e342-e347.

- Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Unidad de Neumología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Unidad de Columna Vertebral, Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Correspondencia:

Dr. Carlos M. de Vicente: clmartin@salud.aragon.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 4-11-2019

Aceptado: 26-12-2019

INTRODUCCIÓN

La escoliosis idiopática es una deformidad de la columna vertebral que aparece por flexión y rotación anómala de las vértebras.^{1,2} Tiene una prevalencia del 2-3 %, y predominan las formas leves.³ Es más común en los adolescentes y en el sexo femenino, con relación aproximada 3:1. A nivel respiratorio, puede provocar un patrón restrictivo por la disminución de la excursión diafragmática e insuficiencia muscular de la pared torácica o un patrón obstructivo por compresión de la vía aérea.²

Existen también otras anomalías de la caja torácica que pueden producir síntomas respiratorios derivados de la compresión de la vía aérea (disnea de esfuerzo o sensación de falta de aire similar a una crisis asmática),⁴ como el síndrome de la espalda recta o *straight back syndrome* (SBS), caracterizado por una reducción del diámetro anteroposterior del tórax y la distancia entre el esternón y los cuerpos vertebrales.⁴

Se presenta a una paciente adolescente afecta de escoliosis idiopática y síndrome de espalda recta, que presentó compresión traqueobronquial por vértebras de la columna dorsal.

RESUMEN DEL CASO

Paciente de 13 años, mujer, que presentaba disnea de esfuerzo progresiva asociada a estridor inspiratorio en máxima actividad. Como antecedentes, se destacaba la clínica de asma en la edad escolar, con sensibilización alérgica a alternaria y gramíneas, y espirometría forzada normal a los 8 años (*Tabla 1*), insuficiencia y prolapso de la válvula mitral sin alteraciones en el electrocardiograma, y escoliosis idiopática diagnosticada a los 12 años, con curva torácica derecha T4-T11 de 32° y curva lumbar compensadora T11-L3 de 23°, sin precisar tratamiento ortopédico.

Refería episodios de dificultad respiratoria relacionados con el ejercicio físico intenso, consistentes en taquipnea, sensación de falta de aire y ruidos inspiratorios de un año de evolución. Permanecía asintomática con la actividad normal. En la exploración física, presentó escoliosis dorsolumbar, tórax estrecho en el diámetro anteroposterior, hiperlaxitud articular y aracnodactilia. La auscultación pulmonar en reposo era normal con saturación de oxígeno (SaO₂) del 97 %, sin taquipnea ni disnea. En la analítica sanguínea, se destacaba eosinofilia (6,9 %) e inmunoglobulina E (IgE) total de 209 mg/dl; el resto de los parámetros eran normales, con test cutáneos positivos a alternaria y gramíneas.

Se realizó el estudio de la función pulmonar y se observó una clara alteración en los valores de espirometría forzada con capacidad vital forzada (*forced vital capacity; FVC*, por sus siglas en inglés) de 2,24 l (63,7 %; -3,14 puntaje Z), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (*forced expiratory volume in 1 second; FEV1*, por sus siglas en inglés) de 1,62 l (51,9 %; -3,95 puntaje Z), relación *FEV1/FVC* del 72 % (-2,30 puntaje Z) y flujo espiratorio forzado entre el 25 % y el 75 % (*FEF25-75*) de 1,16 l/s (-3,64 puntaje Z), y la prueba broncodilatadora fue negativa (*Tabla 1*).

En los meses posteriores, la curva escoliótica sufrió un empeoramiento y pasó de 32° a 42° en T4-T11 y de 23° a 32° en T11-L3, lo que asoció un aumento de la sintomatología respiratoria (mayor disnea y estridor ante pequeños esfuerzos) y disminución de parámetros

espirométricos. Por eso, se indicó la operación quirúrgica de la escoliosis, con el tratamiento previo con corsé de Cheneau. Se realizó una pletismografía, en la que se informó limitación ventilatoria de tipo restrictivo y afectación de las vías aéreas periféricas (*Tabla 1*); leve descenso de la capacidad de la difusión pulmonar con constante de difusión normal y leve descenso de la capacidad pulmonar total (*total lung capacity; TLC*, por sus siglas en inglés) con aumento del volumen residual (*residual volume; RV*, por sus siglas en inglés). Se realizó el test de marcha de 6 minutos: presentó un descenso de SaO₂ hasta del 95 %, recorrió un total de 582 metros y fue bien tolerada.

Ante los cambios clínicos y funcionales respiratorios, se realizó una tomografía computarizada (TC) pulmonar y se observó escoliosis dorsolumbar con rotación de cuerpos vertebrales y marcada reducción de la distancia entre el esternón y el cuerpo vertebral, que originaban la compresión extrínseca por cuerpos vertebrales del bronquio lobar superior derecho, bronquio principal derecho y bronquio intermediario (*Figura 1*), con hiperclaridad pulmonar en el lóbulo inferior derecho por atrapamiento aéreo (*Figura 1*). En la fibrobroncoscopia, se apreció estenosis de, aproximadamente, el 80 % de la pared lateral izquierda de la tráquea en su tercio medio (*Figura 2*) y del bronquio principal derecho e intermediario.

Estos hallazgos sugirieron el diagnóstico de compresión de la vía aérea inferior (tráquea y bronquio principal derecho) relacionada con escoliosis y disminución de la distancia entre el esternón y el cuerpo vertebral, conocido como SBS, una anomalía de la caja torácica caracterizada por una pérdida de la cifosis fisiológica de la columna dorsal. Se operó quirúrgicamente a la paciente, y se realizó artrodesis circunferencial T3-L1 con evolución posoperatoria clínica y radiológica satisfactoria.

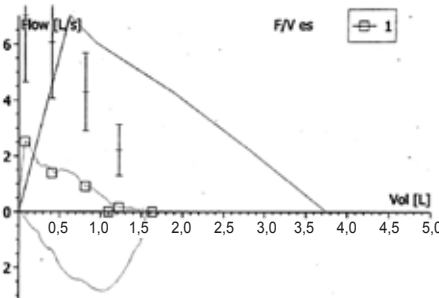
En los controles posteriores, presentó una mejoría de la sintomatología respiratoria y de tolerancia al ejercicio, con discreta mejoría de la función pulmonar tras la cirugía (*Tabla 1*). Ante la sospecha clínica de síndrome de Ehlers-Danlos, se realizó el estudio genético de subtipos asociados (COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, TNXB) mediante *next-generation sequencing (NGS)* y Sanger, sin confirmación diagnóstica.

DISCUSIÓN

La afectación de la función pulmonar en la escoliosis es una complicación ampliamente

demostrada en la bibliografía. Los mecanismos implicados son por limitación de la mecánica respiratoria o, con mucha menos frecuencia,

TABLA 1. Tabla de la función pulmonar del paciente (valores teóricos tomados de la Global Lung Function Initiative)

	VALORACIÓN PRECONSULTA (5 años antes)	PRIMERA VISITA	CONTROL ANUAL	ANTES DE LA CIRUGÍA	POSCIRUGÍA
FVC (litros, %, SDS)	1,81 L 95 % -0,41 SDS	2,24 L 63,7 % -3,14 SDS	1,56 L 42 % -5,11 SDS	1,43 L 36,4 % -5,65 SDS	1,88 L 47,4 % -4,57 SDS
FEV₁ (litros, %, SDS)	1,61 L 95,1 % -0,41 SDS	1,62 L 51,9 % -3,95 SDS	1,10 L 33,3 % -5,35 SDS	1,06 L 30,4 % -5,56 SDS	1,40 L 39,8 % -4,87 SDS
FEV₁/FVC (%)	89 % -0,13 SDS	72 % -2,30 SDS	71 % -2,47 SDS	74 % -2,10 SDS	74 % -2,05 SDS
FEF 25-75 (litros/segundo, SDS)	1,89 L/s -0,57 SDS	1,16 L/s -3,64 SDS	0,69 L/s -4,62 SDS	0,77 L/s -4,54 SDS	1,05 L/s -4,08 SDS
PRUEBA BRONCODILATADORA	NO REALIZADA	NEGATIVA FEV ₁ + 7,2 % MMEF + 13,4 %		NEGATIVA FEV ₁ -1 % MMEF + 7 %	
GRÁFICA FLUJO/VOLUMEN (F/V)					
TLC (litros, %)				3,2 L 70 %	
RV (litros, %)				1,36 L 130 %	
RV/TLC				42,3 % 179 %	
Resistencia				6,5 cmH ₂ O/L/S	
Conductancia				0,07 1/S*cmH ₂ O	

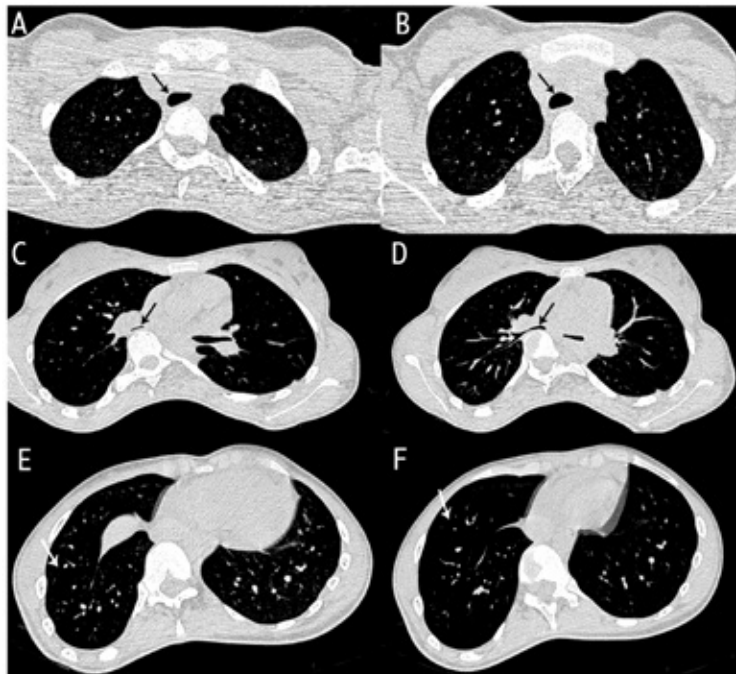
FVC: capacidad vital forzada; FEV: volumen espiratorio forzado; RV: volumen residual; TLC: capacidad pulmonar total; FEF: flujo espiratorio forzado; MMEF: flujo máximo mesoespiratorio; *flow*: flujo; *vol*: volumen; SDS: puntaje z.

por compresión de la vía aérea por los cuerpos vertebrales.

En el primer supuesto, esta afectación es secundaria a una grave distorsión anatómica del tórax, que produce una reducción de los volúmenes pulmonares, una limitación de la excursión diafragmática y una ineficiencia de la musculatura de la pared costal.² Aparece, más

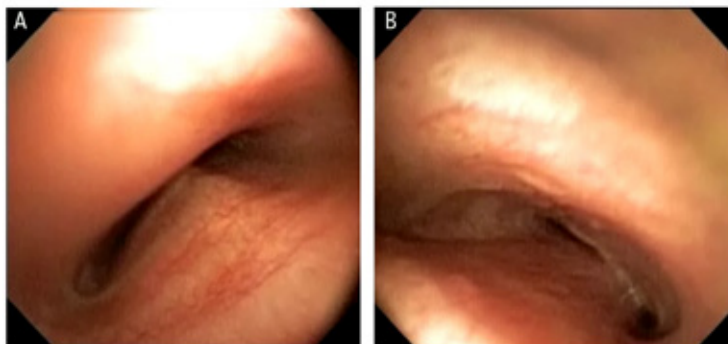
frecuentemente, en escoliosis graves ($> 70^\circ$), con mayor número de vértebras implicadas (≥ 7) y en casos de pérdida de la cifosis torácica normal.⁵ En el segundo supuesto, la obstrucción de la vía aérea es secundaria a la impresión directa de los cuerpos vertebrales o indirecta por la fuerza de tracción realizada por los órganos de la caja torácica rotados.⁶

FIGURA 1. Imágenes de la tomografía computada



A y B) Compresión por el cuerpo vertebral del tercio medio traqueal. C y D) Compresión por el cuerpo vertebral del bronquio principal derecho. E y F) Hiperclaridad pulmonar en el lóbulo inferior derecho por atrapamiento aéreo.

FIGURA 2. Imágenes de fibrobroncoscopia



A) Compresión de la pared lateral del tercio medio traqueal. B) Obstrucción del bronquio principal derecho.

Nuestra paciente presentaba marcada disminución de volúmenes pulmonares en espirometría forzada y pletismografía, pese a presentar una curva escoliótica de 42°, lo que hacía sospechar que existiera otro mecanismo causante de la alteración funcional. Asimismo, en nuestro caso, se observaba compresión traqueal y del bronquio principal derecho por cuerpos vertebrales, asociada a una disminución importante de la distancia entre el esternón y la columna. Este hecho es un factor determinante en el mecanismo obstructivo y se cree que se debe a la coexistencia de la escoliosis con el SBS.

Este síndrome se caracteriza por una disminución del diámetro anteroposterior del tórax secundaria a la pérdida de la cifosis fisiológica de la columna dorsal y, en consecuencia, una disminución del espacio entre el esternón y las vértebras dorsales. Esta situación suele ser asintomática. En caso de presentar síntomas, las manifestaciones cardíacas, como palpitaciones o dolor torácico, son las que aparecen con mayor frecuencia.⁷ En menor medida, puede aparecer presíncope por compresión del corazón y grandes vasos⁸ o síntomas respiratorios, como disnea de esfuerzo o estridor por compresión de la vía aérea, similares a los que presentó nuestra paciente.

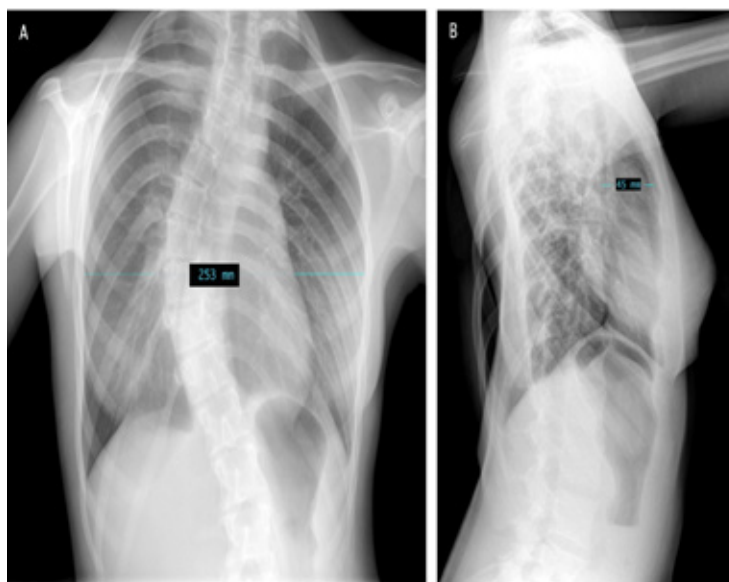
Los casos descritos en la bibliografía corresponden a pacientes adultos; es una situación excepcional en la población pediátrica. En 1956, se propuso como criterio diagnóstico que la distancia entre T8 y el esternón fuese inferior a 1/3 del diámetro transversal del tórax.⁹ En nuestra paciente, esta distancia era de 45 mm (*Figura 3*), lo que representaba 1/5 parte del diámetro transversal del tórax y cumplía ampliamente este criterio diagnóstico.

Tanto la escoliosis como el SBS pueden asociar prolapsos de la válvula mitral,⁴ hallazgo que también está presente en nuestra paciente y fue diagnosticado tras auscultarle un soplo sistólico II/VI sin presentar otra sintomatología cardíaca asociada. La asociación de ambos sugiere un origen común por un trastorno del colágeno tal y como ha sido descrito en la bibliografía.¹⁰

La radiografía de tórax podría identificar a aquellos pacientes que presentaran compresión en la tráquea, pero no en un bronquio principal.³ En nuestra paciente, fue necesaria la TC de tórax para constatar dicha compresión bronquial, muy útil para demostrar una marcada disminución de la distancia entre el esternón y el cuerpo vertebral.

El tratamiento quirúrgico de la escoliosis se recomienda en presencia de ángulos superiores a 40°, especialmente, si provoca sintomatología.

FIGURA 3. Radiografía de tórax



A) Radiografía anteroposterior, diámetro transversal del tórax (253 mm).

B) Radiografía lateral, distancia entre T8 y el esternón (45 mm).

El objetivo es prevenir, corregir o controlar la progresión de la curva escoliótica y prevenir/tratar las complicaciones médicas secundarias.¹¹ No existe consenso sobre la evolución de la función pulmonar tras la cirugía, y se pueden observar casos con mejoría leve en los valores de FVC y FEV1¹² o incluso empeoramiento con respecto a la prequirúrgica.

El tratamiento del SBS consiste en la corrección quirúrgica que condiciona la sintomatología principal en cada caso, que puede implicar cirugía de esternón, columna vertebral o reimplantación de grandes vasos en caso de compromiso en este nivel.¹³ Respecto a la repercusión del tratamiento quirúrgico en la función pulmonar, en uno de los casos descritos por Grillo et al., se observó una mejoría de la función pulmonar tras la cirugía con mejoría de la sintomatología respiratoria en todos ellos.⁴ Se han descrito casos de mejoría con tratamiento rehabilitador en adultos.^{14,15} Se considera importante una alta sospecha e investigación de la compresión bronquial en los pacientes con escoliosis, tórax estrecho y sintomatología respiratoria. ■

REFERENCIAS

1. Leong JC, Lu WW, Luk KD, Karlberg EM. Kinematics of the chest cage and spine during breathing in healthy individuals and in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24(13):1310-5.
2. Qiabi M, Chagnon K, Beaupré A, Hercun J, et al. Scoliosis and bronchial obstruction. *Can Respir J*. 2015;22(4):206-8.
3. Borowitz D, Armstrong D, Cerny F. Relief of Central Airways Obstruction Following Spinal Release in a Patient With Idiopathic Scoliosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(1):86-8.
4. Grillo HC, Wright CD, Darteville PG, Wain JC, et al. Tracheal Compression Caused by Straight Back Syndrome, Chest Wall Deformity, and Anterior Spinal Displacement: Techniques for Relief. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:2057-62.
5. Kearon C, Viviani GR, Kirkley A, Killian KJ. Factors determining pulmonary function in adolescent idiopathic thoracic scoliosis. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(2):288-94.
6. De Torres García I, De Cabo Moreno P, Ramírez AM. Extrinsic bronchial obstruction caused by scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(13):840-3.
7. Soleti P, Wilson B, Vijayakumar AR, Chakravarthi PI, et al. An interesting case of straight back syndrome and review of the literature. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2016;24(1):63-5.
8. Almanfi A, Patel SY, Garcia J, Cheong BYC. Straight Back Syndrome Masquerading as a Mass, with Near-Syncope. *Tex Heart Inst J*. 2016;43(2):197-8.
9. DeLeon AC Jr, Perloff JK, Twigg H, Majd M. The straight back syndrome: clinical cardiovascular manifestations. *Circulation*. 1965;32:193-203.
10. Dhuper S, Ehlers KH, Fatica NS, Myridakis DJ, et al. Incidence and risk factors for mitral valve prolapse in severe adolescent idiopathic scoliosis. *Pediatr Cardiol*. 1997;18(6):425-8.
11. Koumbourlis AC. Scoliosis and the respiratory system. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7(2):152-60.
12. Barrios C, Pérez-Encinas C, Maruenda JI, Laguña M. Significant ventilatory functional restriction in adolescents with mild or moderate scoliosis during maximal exercise tolerance test. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(14):1610-5.
13. Wright CD. Straight back syndrome. *Thorac Surg Clin*. 2017;27(2):133-7.
14. Mitchell JR, Oakley PA, Harrison DE. Nonsurgical correction of straight back syndrome (thoracic hypokyphosis), increased lung capacity and resolution of exertional dyspnea by thoracic hyperkyphosis mirror image® traction: a CBP® case report. *J Phys Ther Sci*. 2017;29(11):2058-61.
15. Betz JW, Oakley PA, Harrison DE. Relief of exertional dyspnea and spinal pains by increasing the thoracic kyphosis in straight back syndrome (thoracic hypokyphosis) using CBP® methods: a case report with long-term follow-up. *J Phys Ther Sci*. 2018;30(1):185-9.

Desafíos de la jefatura de residentes: dificultades y logros del desempeño del rol en un hospital universitario de comunidad

*Challenges faced by chief residents: difficulties and achievements
of this role in a community teaching hospital*

Dr. Alfredo Eymann^{a,b}, Lic. Mariana N. Sánchez^b, Estud. Lucía Vázquez Tanoni^{b,c},
Lic. Fabiana Reboiras^b, Lic. Silvia Carrió^b, Bioq. María A. Nardi^{a,b} y Dr. Marcelo Figari^{a,b}

RESUMEN

Introducción. El jefe de residentes es una figura estratégica en el liderazgo y cohesión entre los residentes.

Objetivo. Caracterizar actividades desarrolladas por jefes de residentes e identificar logros y dificultades.

Métodos. Se realizó una encuesta; sobre variables demográficas, actividades desarrolladas, situaciones más y menos gratificantes, necesidad de capacitación.

Resultados. Contestaron el 88 % de los jefes de residentes; el 46 % fueron mujeres. Las actividades fueron asistenciales (el 26 %), gestión académica (el 25 %), docentes (el 24 %), administrativas (el 16 %) e investigación (el 10 %). La situación más gratificante fue el desarrollo del rol docente, y la menos gratificante, las dificultades en el manejo de relaciones interpersonales. El 57 % reconoció la falta de capacitación, y el 95 % recomendaría realizar la jefatura de residentes.

Conclusión. La situación más gratificante fue el desarrollo del rol docente, y la menos gratificante, las dificultades en el manejo de relaciones interpersonales.

Palabras clave: educación médica, liderazgo, internado y residencia, educación de posgrado.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.217>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.217>

- a. Hospital Italiano de Buenos Aires.
- b. Instituto Universitario del Hospital Italiano.
- c. Carrera de Ciencias de la Educación, Universidad de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Alfredo Eymann:
alfredo.eymann@gmail.
com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 10-6-2019

Aceptado: 24-10-2019

Cómo citar: Eymann A, Sánchez MN, Vázquez Tanoni L, Reboiras F, et al. Desafíos de la jefatura de residentes: dificultades y logros del desempeño del rol en un hospital universitario de comunidad. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):217-221.

INTRODUCCIÓN

El sistema de residencias para profesionales de la salud es una capacitación de posgrado en servicio con actividades programadas y supervisadas que le permiten al profesional en formación adquirir las competencias necesarias, por lo que

es el principal sistema de formación de posgrado en servicio en el área de la salud.¹ Dentro de este programa, existe la figura del jefe de residentes (JR) como primer referente y nexo entre los residentes y los responsables de su formación.

Es elegido entre los residentes que finalizan el programa. Se selecciona de diferentes maneras, con mayor o menor participación del grupo de residentes según cada programa. Es un rol muy valorado y percibido como un reconocimiento. Se desempeña en sus funciones durante un año, bajo el mismo sistema de dedicación exclusiva que los residentes.² Es quien organiza y coordina sus tareas, participa en la evaluación y ejerce funciones de acompañamiento y tutoría.³

Es el principal referente para orientar los procesos de aprendizaje y una figura estratégica en el liderazgo y cohesión entre los residentes. Su rol es complejo y dual, debido a que debe articular actividades asistenciales y aquellas de gestión educativa vinculadas a la residencia. Suele enfrentar desafíos profesionales que le permiten también un mayor desarrollo como especialista.⁴

Se sabe que el año de jefatura de residentes es percibido como altamente formativo para quienes lo desempeñan¹ y también que su valoración ha ido cambiando durante los últimos años a partir de la llegada a los cargos de JR de nuevas generaciones, regidas por diferentes paradigmas y expectativas tanto laborales como personales.⁵⁻⁷

Existen normativas que regulan su selección y sus actividades, como la Ordenanza 40997/86 y sus modificatorias (Ord. 51475/97 y Ley 601) para residencias de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Sin embargo, cada programa de residencia y cada institución tienen una cultura diferente que modela las funciones del JR y modifica su dinámica y actividades realizadas.

No se encontraron muchos estudios que describieran la realidad del año de jefatura en nuestro medio. Por tal motivo, se realizó este trabajo con el objetivo de caracterizar las actividades desarrolladas por los JR e identificar, desde sus propias percepciones, los principales logros y dificultades del rol en un hospital universitario de comunidad.

MATERIAL Y MÉTODO

La población estudiada incluyó a todos los JR del Hospital Italiano de Buenos Aires que finalizaron su año de jefatura de residentes en 2017, y la muestra se obtuvo por conveniencia a través de una invitación a responder una encuesta electrónica y confidencial. Se realizaron dos recordatorios con intervalo de una semana.

Se diseñó una encuesta semiestructurada cuya validez de contenido se obtuvo a través de la revisión de bibliografía por parte de un grupo integrado por un médico y dos licenciadas en Educación expertas en educación médica. Se hicieron ajustes luego de verificar la validez aparente a través de entrevistas a un grupo de cuatro ex Jefes de residentes. No se realizaron pruebas de confiabilidad.

Se definieron las siguientes variables: edad, sexo, especialidad, número de JR y residentes en cada programa, porcentaje de tiempo para tareas (docentes, gestión académica, asistencial, investigación), respaldo por responsables del programa, respaldo por responsables institucionales, descripción del sistema de selección, descripción de las situaciones más y menos gratificantes vividas, percepción de haber necesitado capacitación previa y recomendación a un colega para ser JR (véase *Anexo* en formato electrónico).

Se definieron como *especialidad clínica* los programas de clínica médica, medicina familiar, pediatría, cardiología, endocrinología, gastroenterología, neurología, nefrología, dermatología y terapia intensiva; *especialidad quirúrgica*, cirugía general, otorrinolaringología, urología, oftalmología, cirugía pediátrica, neurocirugía, ortopedia y traumatología, ginecología y tocoginecología, y *otras*, psiquiatría,

psicología, farmacia, fonoaudiología, diagnóstico por imágenes, informática médica, terapia radiante, anatomía patológica, enfermería en cuidados críticos y enfermería en neonatología.

Consideraciones éticas: se aseguró la confidencialidad de los resultados y el estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética y Protocolos de Investigación de la institución (número 4088).

Análisis estadístico: las variables categóricas se expresaron en números absolutos y porcentajes, y las variables continuas, en media y desvío estándar. Las variables cualitativas se agruparon en categorías luego de la triangulación de datos de las respuestas abiertas entre una licenciada en Educación y un médico experto en educación hasta saturar las categorías. Se procesaron las variables cuantitativas con el programa estadístico StataCorp 2015, Stata Statistical Software: Release 14; CollegeStation, TX: StataCorp LP.

RESULTADOS

Contestaron la encuesta 37 de 42 JR (el 88 %). El 46 % fueron mujeres y la media de edad fue de $31 \pm 3,1$ años. La *Tabla 1* describe las características de los JR y el tipo de actividades desarrolladas.

El sistema de selección del JR fue diverso y siempre incluyó al director del programa en la decisión (*Tabla 2*). Las situaciones percibidas como más y menos gratificantes se agruparon en diferentes categorías, que se describen en las *Tablas 3 y 4*.

El 57 % reconoció la falta de formación, y las necesidades de capacitación para el rol fueron agrupadas en las siguientes categorías: 1) Manejo de grupo y liderazgo (n: 19; el 51 %): “Cómo pasar de compañero a JR son cosas que se aprenden en la marcha”, “Pautas para no convertirse en un dictador”. 2) Formación docente (n: 6; el 16 %): “Habilidades para dar *feedback* productivo”. 3) Conocimiento sobre derechos y obligaciones (n: 4; el 11 %): “Permisos y cómo acceder o no a cada pedido particular que tiene cada residente”.

El 95 % recomendaría a otro colega realizar la jefatura de residentes, y los dos JR que contestaron que no esgrimieron que el motivo fue la resistencia al cambio en el sistema formativo: “Férrea resistencia a los cambios e iniciativas, aunque sean en pos de una mejora del servicio y la calidad de atención de los pacientes”. Entre los que contestaron que sí, aparecieron las siguientes categorías: 1) El crecimiento profesional (n: 15; el 45 %): “Creo que es un año que te permite continuar afianzando conocimientos y, al mismo

tiempo, tener un aprendizaje sobre gestión y manejo de personas. A su vez, la responsabilidad es enorme y eso, indudablemente, te hace crecer como profesional". 2) El desarrollo de un rol docente (n: 8; el 24 %): "Tuve la oportunidad de participar de la formación de residentes que van a ser excelentes pediatras, y eso para mí es un orgullo y algo que nunca me olvidaré", "Se aprende a la par de ellos". 3) Liderazgo y manejo de grupo (n: 7; el 21 %): "Es una experiencia que enseña a manejarse con grupos y desempeñar el rol de líder". 4) Crecimiento personal (n: 4; el 12 %): "Ayuda a conocerte y a ponerte en el lugar del otro". 5) Posibilidad de realizar cambios (n: 2; el 6 %).

DISCUSIÓN

Este estudio evidenció que la gran mayoría de los JR valoró la experiencia y recomendó realizar la jefatura de residencia, teniendo una visión global positiva frente al rol desarrollado durante el período en cuestión. Asimismo, los JR pudieron dar cuenta de los aprendizajes logrados

en materia de gestión académica y manejo de grupos de aprendizaje. Además, señalaron un crecimiento personal.

Sin embargo, los JR encuestados refirieron haber dispuesto de poco tiempo para las actividades de investigación, elevada dedicación a actividades asistenciales y tareas administrativas. No se han encontrado estudios

TABLA 2. Sistema de selección del jefe de residentes (n = 37)

Responsable de la selección:	Cantidad (n)	Porcentaje (%)
Director del programa y profesionales de planta	12	32
Director del programa, profesionales de planta y residentes	9	24
Director del programa	4	11
Director del programa y residentes	3	8
Único residente por año	1	3
No sabe	8	22

TABLA 1. Características y actividades realizadas por los jefes de residentes (n = 37)

Variable estudiada	Cantidad (n)	Porcentaje (%)	Media (DE)
Sexo			
Mujer	17	46	
Hombre	20	54	
Edad (años)			31 ± 3,1
Especialidad			
Clínica	13	35	
Quirúrgica	13	35	
Otra	11	30	
Roles en la residencia			
Jefes de residentes	37		
Profesionales con roles docentes	118		
Residentes	471		
Distribución de tareas del JR			
Asistencial		26	
Gestión académica		24	
Docentes		24	
Administrativas		16	
Investigación		10	
Respaldo por responsables del programa			
Sí	31	84	
No	6	16	
Respaldo por responsables institucionales			
Sí	18	49	
No	19	51	
Necesidad de capacitación			
Sí	21	57	
No	16	43	
Recomienda ser JR			
Sí	35	95	
No	2	5	

DE: desviación estándar; JR: jefe de residentes.

nacionales en relación con el ejercicio del rol de JR. Sin embargo, su función resulta innegable e imprescindible para el buen funcionamiento cotidiano de los equipos de residencia,^{1,8} sobre todo, al estar inmersos en una estructura compleja como es un hospital universitario. Es así que esta figura es motivo de interés para equipos docentes, principalmente, para entender su relevancia dentro de este dispositivo de formación en servicio y la importancia de ese año de jefatura.

El JR como tutor de los residentes tiene una función fundamental en la formación de los demás profesionales aprendices y en la propia. Por lo tanto, realiza una actividad educativa que requiere ser jerarquizada y estudiada con mayor profundidad.⁴ Por esto, resulta valioso revisar las nuevas realidades que acontecen en cada institución.

En este sentido, es importante destacar, en primer lugar, que menos de la mitad de los JR que participaron del estudio fueron mujeres, pese a la creciente feminización de las carreras de Medicina (de alrededor del 70 % de los egresados).⁹ En

nuestra Institución, el porcentaje de mujeres que ingresa a la residencia es del 51,8 %.¹⁰ Esto podría explicarse por los condicionantes de las mujeres en el acceso a posiciones de decisión, denominados *techo de cristal* o *segregación vertical*, que existen en nuestro país al igual que en muchos otros.¹¹⁻¹⁴ Además, hay una tendencia a elegir especialidades no quirúrgicas por parte de las mujeres.¹⁵

Estudios anteriores han evidenciado cambios en el rol del JR: de actividades más académicas a otras que tienen más que ver con la gestión de la residencia² e incluso administrativas, lo cual podría significar un cambio negativo en cuanto a los saberes por aprender durante el año de cierre de la residencia. En nuestro estudio, la mayoría de las situaciones menos gratificantes que señalaron los JR estuvieron vinculadas con las relaciones interpersonales.

Asimismo, los JR percibieron una falta de capacitación para el desempeño de su rol. Esto coincide con estudios en los que se analiza la

TABLA 3. Situaciones percibidas como más gratificantes por los jefes de residentes (n = 37)

Categorías de situaciones	n (%)	Testimonios de los jefes de residentes
1. Desarrollo de un rol docente	26 (70)	"Ver la evolución académica de los residentes y generar un clima cálido".
2. Reconocimiento del rol de JR	12 (32)	"Cuando los residentes te agradecen por las enseñanzas y el buen trato".
3. Liderazgo de un equipo	7 (19)	"Formar un grupo que se respete y ayude para que todos progresen".
4. Participación en actividades de investigación	3 (8)	"La activa participación de mis residentes en simposios y congresos".
5. Crecimiento profesional	3 (8)	"La posibilidad de programar mis propias cirugías".
6. Construcción de vínculos	3 (8)	"Ser parte de un grupo con mucha motivación".
7. Gestión de recursos	2 (5)	"El poder agregar rotaciones y crear plan de estudio sobre farmacología".

JR: jefe de residentes.

TABLA 4. Situaciones percibidas como menos gratificantes por los jefes de residentes (n = 37)

Categorías de situaciones	n (%)	Testimonios de los jefes de residentes
1. Dificultades en el manejo de relaciones interpersonales	17 (46)	"Tener que lidiar con demandas y quejas de todos los residentes y médicos de planta, con intereses, a veces, contrapuestos".
2. Realización de tareas administrativas	10 (27)	"Tener que estar pendiente de situaciones administrativas".
3. Dificultades para la gestión	7 (19)	"Quise implementar una rotación por investigación en clínica médica con horario protegido y no lo pude concretar".
4. Sobrecarga asistencial	7 (19)	"La necesidad de cubrir puestos asistenciales por ausencias al mismo tiempo que se realiza la actividad de JR".
5. Comunicación de decisiones no gratas	4 (11)	"Me siento decepcionado por faltas de respeto a pacientes, compañeros médicos, llegar tarde, inasistencias reiteradas o malas notas en los exámenes. Tardé en entenderlo".
6. Ninguna	4 (11)	"No tuve situaciones no gratificantes".
7. Pérdida del sentido de la residencia como dispositivo de formación	1 (3)	"Escuchar a los residentes quemados por el sistema de formación en la residencia y el asistencialismo al punto de perder el sentido de la residencia".

JR: jefe de residentes.

necesidad de formación en nuevas competencias en liderazgo y gestión, en contextos institucionales complejos con falta de tiempo y logística para otorgar dicha formación.³ Las habilidades para la gestión, comunicación y liderazgo son competencias que pueden ser aprendidas y, por ende, necesitan ser enseñadas.^{16,17} Habiendo tomado conocimiento de estas percepciones, nuestro equipo de educadores y responsables de los programas de residencia diseñó una formación específica para los futuros JR. La formación contempló la incorporación de habilidades comunicacionales, liderazgo, coordinación de grupos de aprendizaje y resolución de conflictos antes de ejercer su cargo de JR.

En cuanto al sistema de selección, los JR encuestados relataron la heterogeneidad en los procesos, si bien en todos los casos el director del programa participaba como figura de autoridad de la residencia. Asimismo, se registró que un considerable porcentaje de los JR desconocía el mecanismo de selección. Existe, en la bibliografía publicada, la experiencia de sistemas de selección mejor explicitados, en los cuales el JR es elegido por su grupo de pares, el director del programa e incluso por profesionales de planta involucrados en él. Resulta claro que transparentar los sistemas de selección podría incrementar el interés de los residentes en aspirar a ser JR.

Cabe destacar, en este contexto, que el rol de JR es dinámico, de constante cambio y se rige por la realidad propia del servicio y del equipo de profesionales que conforman la residencia año a año. Por esto, los resultados obtenidos deberán actualizarse periódicamente.¹⁸

Este estudio tiene algunas limitaciones, tales como el pequeño tamaño de la muestra, el muestreo por conveniencia y no probabilístico, y la exploración de un solo centro educativo, lo que dificulta la generalización a otros contextos del país y el hecho de que sus datos se obtuvieron de una encuesta autocompletada.¹⁹ Sin embargo, se considera valioso, ya que su tasa de respuesta es cercana a la censal y agrupa diferentes perfiles de especialidades. Finalmente, este estudio permitió conocer aspectos relevantes acerca de las tareas y dificultades de los JR que son clave para poder diseñar estrategias de mejora en sus habilidades para la gestión de grupos de profesionales en contextos educativos para, en última instancia, mejorar la calidad de los programas de residencia.

CONCLUSIÓN

Las situaciones más gratificantes fueron el desarrollo de un rol docente y el reconocimiento

del rol del JR, y las menos gratificantes, las dificultades en el manejo de relaciones interpersonales y realizar tareas administrativas. La mayoría reconoció la falta de capacitación para la tarea, pero valoró la experiencia y la recomendaría a un colega. ■

REFERENCIAS

1. Singh D, McDonald FS, Beasley BW. Demographic and Work-Life Study of Chief Residents: A Survey of the Program Directors in Internal Medicine Residency Programs in the United States. *J Grad Med Educ.* 2009; 1(1):150-4.
2. Peterson CM, Gerstle R, Bhalla S, Menias CO, et al. Results of the 2004 Survey of the American Association of Academic Chief Residents in Radiology. *Acad Radiol.* 2005; 12(3):373-8.
3. Moser EM, Kothari N, Stagnaro-green A. Chief residents as educators: an effective method of resident development. *Teach Learn Med.* 2008; 20(4):323-8.
4. Drake FT, Horvath KD, Goldin AB, Gow KW. The general surgery chief resident operative experience 23 years of national ACGME case logs. *JAMA Surg.* 2013; 148(9):841-7.
5. Nava-Zavala AH, Molina JC. Innovación e investigación docente en los programas de residencias médicas. *Residente.* 2017; 12(1):30-1.
6. Tanaka PP, Hawrylyshyn KA, Macario A. Use of tablet (iPad®) as a tool for teaching anesthesiology in an orthopedic rotation. *Rev Bras Anestesiol.* 2012; 62(2):214-22.
7. Hidalgo Vicario MI. La formación en medicina de los Millennials. *Adolescere.* 2017; 5(1):3-6.
8. Hamui-Sutton A, Vives-Varela T, Gutiérrez-Barreto S, CAstro-Ramírez S, et al. Cultura organizacional y clima: el aprendizaje situado en las residencias médicas. *Investigación Educ Médica.* 2014; 3(10):74-84.
9. Eiguchi K. La Feminización de la Medicina. *Rev Argent Salud Pública.* 2017; 8(30):6-7.
10. Pagotto V. Enfoque de Género en las Residencias Médicas. [Tesis de Maestría]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano; 2017. 70 p.
11. Colomer Revuelta C, Peiró Pérez R. ¿Techos de cristal y escaleras resbaladizas? Desigualdades de género y estrategias de cambio en SESPAS. *Gac Sanit.* 2002; 16(4):358-60.
12. García-Calvente M del M, Ruiz-Cantero MT, Del Río-Lozano M, Borrell C, et al. Desigualdades de género en la investigación en salud pública y epidemiología en España (2007-2014). *Gac Sanit.* 2015; 29(6):404-11.
13. Botello-Hermosa A, Casado-Mejía R, Germán-Bes C. Presencia de las mujeres en los órganos de dirección de los colegios profesionales del ámbito de la salud en 2015. *Rev Esp Salud Pública.* 2015; 89(6):627-32.
14. Colín Salgado M. Segregación Laboral y Barreras de Género en las Instituciones de Educación Superior. *Rev Nicolaita Estud Econ.* 2010; 5(1):69-87.
15. Borracci RA, Salazar A, Arribalzaga E. El futuro de la feminización de la medicina en Argentina. *FEM.* 2018; 21(3):116-8.
16. Drazen JM, Shields HM, Loscalzo J. A Division of Medical Communications in an Academic Medical Center's Department of Medicine. *Acad Med.* 2014; 89(12):1623-9.
17. Farver CF, Smalling S, Stoller JK. Developing leadership competencies among medical trainees: five-year experience at the Cleveland Clinic with a chief residents' training course. *Australas Psychiatry.* 2016; 24(5):499-505.
18. Elizondo CM, Giunta DH, Quiros D, Figar S, et al. Formación en las residencias de clínica médica en la Argentina. *Medicina (B Aires).* 2010; 70(2):143-50.
19. Shetty A, Hammer M, Gould J, Evens R. Results of the 2014 survey of the American Alliance of Academic Chief Residents in Radiology. *Acad Radiol.* 2014; 21(10):1331-47

Anexo

Encuesta a jefes de residentes

Edad: _____ años.

Sexo: Mujer. Hombre.

Señale en qué especialidad es jefe de residentes:

Número de jefes de residentes en su programa:

Número de residentes en su programa (no incluya a residentes que rotan de otros servicios):

Número de coordinadores docentes:

Número de supervisores docentes:

Otro:

Describa brevemente el sistema de selección del jefe de residentes:

Mencione qué porcentaje de su tiempo dispuso para las siguientes actividades:

Docentes (dar clases, enseñar una habilidad, etc.)	
Gestión académica (organizar las rotaciones, etc.)	
Asistencial	
Investigación	
Administrativas	
Total	100 %

Describa las dos situaciones más gratificantes que vivió relacionadas con su rol de jefe de residentes:

Describa las dos situaciones menos gratificantes que vivió relacionadas con su rol de jefe de residentes:

¿Percibe que hubiera necesitado algún tipo de capacitación para su rol de jefe de residentes?

No.

Sí. ¿Cuál?

¿Le recomendaría a un colega realizar la jefatura de residentes?

Sí.

No.

Mencione sus motivos:

Challenges faced by chief residents: difficulties and achievements of this role in a community teaching hospital

Alfredo Eymann, M.D.,^{a,b} Mariana N. Sánchez, B.S.,^b Lucía Vázquez Tanoni, Student,^{b,c} Fabiana Reboiras, B.S.,^b Silvia Carrió, B.S.,^b María A. Nardi, Biochemist,^{a,b} and Marcelo Figari, M.D.^{a,b}

ABSTRACT

Introduction. The chief resident plays a strategic role in terms of leadership and cohesion among residents.

Objective. To characterize the activities developed by chief residents and identify their achievements and difficulties.

Methods. A survey about demographic outcome measures, activities performed, most and least gratifying situations, and training needs was completed.

Results. In total, 88 % of chief residents completed the survey; 46 % were females. Activities were related to health care (26 %), academic management (25 %), teaching (24 %), administration (16 %), and research (10 %). The most gratifying situation was playing a teaching role, and the least gratifying one were difficulties in the management of interpersonal relations. A lack of training was recognized by 57 %, whereas 95 % would recommend becoming a chief resident.

Conclusion. The most gratifying situation was playing a teaching role, and the least gratifying one were difficulties in the management of interpersonal relations.

Key words: medical education, leadership, internship and residency, postgraduate education.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.217>

To cite: Eymann A, Sánchez MN, Vázquez Tanoni L, Reboiras F, et al. Challenges faced by chief residents: difficulties and achievements of this role in a community teaching hospital. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):217-221.

- a. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- b. Instituto Universitario del Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.
- c. Degree of Education Sciences, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

Alfredo Eymann, M.D.:
alfredo.eymann@gmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 6-10-2019

Accepted: 10-24-2019

acts as the main role model and liaison between residents and those responsible for their education.

The CR is chosen among the residents who complete the residency program. There are different ways to select a CR, with more or less participation of the group of residents, depending on each program. The CR role is highly valued and perceived as a recognition. They carry out their tasks for a year under the same exclusive dedication system as residents. They organize and coordinate residents' tasks, become involved in their assessment, and provide support and mentoring.³

They are the main reference to guide learning processes and play a strategic role in terms of leadership and cohesion among residents. Their role is complex and dual because they have to coordinate both health care and academic management activities in relation to the residency program. They usually face professional challenges that also allow them to better develop as specialists.⁴

It is known that being a CR for a year is perceived as a very formative experience for those who do it¹ and also that its value has changed over recent years since the CR position has reached new generations ruled by different paradigms and expectations, in both professional and personal terms.⁵⁻⁷

Different regulations pertain to CR selection and activities, such as Ordinance 40997/86, as amended (Ordinance 51475/97 and Law 601) for residency programs in the Autonomous City of Buenos Aires. However, each residency program

INTRODUCTION

The residency system for health care providers consists in postgraduate training during service with scheduled, supervised activities that allow trainee providers to acquire the necessary skills; therefore, this is the main postgraduate education system during service in the health care area.¹ As part of the program, there is a chief resident (CR) who

and each facility have a different culture that establishes CR functions and affects its dynamics and the activities performed.

Not many studies have described the reality of the year acting as CR in our setting. For this reason, the objective of this study was to characterize the activities performed by CRs and identify, based on their own perceptions, the main achievements and difficulties of the CR role in a community teaching hospital.

MATERIAL AND METHOD

The studied population included all CRs of Hospital Italiano de Buenos Aires who finished their position as CR in 2017. They were included by convenience sampling through an invitation to complete an electronic, confidential survey. Two reminders were sent with a one-week interval.

A semi-structured survey was developed. Its content validity was established by a group made up of a physician and two Bachelors of Science in Education, with experience in medical education, who reviewed the bibliography. Adjustments were made after verifying the apparent validity by means of interviews with a group of four former CRs. No reliability tests were done.

The following outcome measures were defined: age, sex, specialty, number of CRs and residents in each program, percentage of time to perform tasks (teaching, academic management, health care activities, research), support from the heads of the program, support from the heads of the institution, description of the selection system, description of the most and least gratifying situations, perception regarding the need for prior training, and recommendation to a colleague to become a CR (*Annex*).

The *general medicine specialty* was defined as residency programs in general medicine, family medicine, pediatrics, cardiology, endocrinology, gastroenterology, neurology, nephrology, dermatology, and intensive care; the *surgery specialty* corresponded to general surgery, otolaryngology, urology, ophthalmology, pediatric surgery, neurosurgery, traumatology and orthopedics, obstetrics and gynecology; and *other* referred to psychiatry, psychology, pharmacy, speech therapy, imaging tests, medical informatics, radiotherapy, anatomic pathology, critical care nursing, and neonatal nursing.

Ethical considerations: Result confidentiality was ensured, and the study was assessed and approved by the hospital's Ethics Committee for Research Protocols (number 4088).

Statistical analysis: Categorical outcome measures were described as absolute value and percentage, while continuous outcome measures, as mean and standard deviation. Qualitative outcome measures were grouped into categories after the Bachelor of Science in Education and the physician with experience in education triangulated data from the open-ended questions until the categories were saturated. Quantitative outcome measures were processed with the StataCorp 2015 statistical software, Stata Statistical Software: Release 14; CollegeStation, TX: StataCorp LP.

RESULTS

The survey was completed by 37 out of 42 CRs (88 %). Of them, 46 % were females; their mean age was 31 ± 3.1 years. *Table 1* describes the characteristics of CRs and the type of activities performed by them.

The system used to select CRs varied but the director of the residency program was always involved in the decision-making process (*Table 2*). Situations perceived as most and least gratifying were grouped into different categories, as described in *Tables 3 and 4*.

In total, 57 % admitted a lack of training; in turn, CR training needs were grouped into the following categories: 1) Group management and leadership (n: 19; 51 %): "Going from being a peer to a CR is something you learn on the go". "Guidelines to prevent yourself from becoming a dictator". 2) Teaching skills (n: 6; 16 %): "Skills to provide productive feedback". 3) Knowledge of rights and obligations (n: 4; 11 %): "Authorizations and how to grant or deny specific requests made by each resident".

Ninety-five percent would recommend becoming a CR to their colleagues, and the 2 CRs who said they would not indicated that the reason was the resistance to change in the education system: "Strong resistance to change and initiatives, even if they are aimed at improving services and the quality of patient care". Among those who said they would, the following categories were observed: 1) Professional growth (n: 15; 45 %): "I believe it is a year that allows you to continue reinforcing your knowledge and, at the same time, learn about administration and people management. In turn, it is a huge responsibility and that, undoubtedly, makes you grow as a professional". 2) Development of a teaching role (n: 8; 24 %): "I had the chance to participate in the training of residents who will become excellent pediatricians; that is something

I am proud of and that I will never forget". "You learn alongside them". 3) Leadership and group management (n: 7; 21 %): "This experience teaches you how to deal with groups and play a leading role". 4) Personal growth (n: 4; 12 %): "It helps you to get to know yourself and put yourself in somebody else's shoes". 5) Possibility of making changes (n: 2; 6 %).

DISCUSSION

This study evidenced that most CRs valued the experience and recommended others to become CRs considering the positive overall perspective regarding the role performed during the concerned period. In addition, CRs realized what they had learned in relation to academic and learning group management. They also pointed out their personal growth.

However, surveyed CRs referred that they had little time for research activities and had to devote a lot of time to health care activities and administrative tasks. No national studies have

been done in relation to the performance of the CR role. However, their function is undeniable and essential for the adequate daily operation of residency teams,^{1,8} especially because they are immersed in such a complex structure as a teaching hospital. Therefore, the CR role is of interest for teaching teams, mainly to understand their relevance as part of this formative device

TABLE 2. System used to select a chief resident (n = 37)

Individuals responsible for selection	Number (n)	Percentage (%)
Program director and staff providers	12	32
Program director, staff providers, and residents	9	24
Program director	4	11
Program director and residents	3	8
Single resident per year	1	3
Does not know	8	22

TABLE 1. Characteristics and activities performed by chief residents (n = 37)

Studied outcome measure	Number (n)	Percentage (%)	Mean (SD)
Sex			
Female	17	46	
Male	20	54	
Age (years)			31 (± 3.1)
Specialty			
General medicine	13	35	
Surgery	13	35	
Other	11	30	
Roles involved in the residency program			
Chief residents	37		
Health care providers with teaching roles	118		
Residents	471		
Distribution of CR tasks			
Health care activities	10	26	
Academic management	9	24	
Teaching	9	24	
Administration	6	16	
Research	4	10	
Support from heads of the program			
Yes	31	84	
No	6	16	
Support from heads of the institution			
Yes	18	49	
No	19	51	
Training need			
Yes	21	57	
No	16	43	
Recommends becoming a CR			
Yes	35	95	
No	2	5	

SD: standard deviation; CR: chief resident.

during service and the importance of the year spent as CR.

As mentors of residents, CRs play a critical role in the education of the other trainee health care providers and their own. As a result, they carry out an educational activity that requires to be prioritized and studied in greater depth.⁴ For this reason, the new reality that takes place in each institution should be reviewed.

In this regard, first of all, it is worth noting that less than half of CRs who participated in the study were females, in spite of the growing feminization of the medicine degree (approximately 70 % of graduates).⁹ In our hospital, the percentage of women who start the residency program is 51.8 %.¹⁰ This may be explained by the constraints women face to access decision-making positions, known as *glass ceiling* or *vertical segregation*, present in our country as well as in many others.¹¹⁻¹⁴ In addition, there is a tendency to choosing non-surgical specialties among women.¹⁵

Previous studies have evidenced changes in the CR role: from more academic activities to others more related to the management of the residency² and even administrative activities; this could mean a negative change in terms of the knowledge to be acquired during the final year of the residency program. In our study, most of the least gratifying situations pointed out by CRs were related to interpersonal relations.

Likewise, CRs perceived that they lacked training to play such role. This is consistent with other studies that analyzed the need for training on new leadership and management skills in complex institutional contexts where time and logistics are not enough to provide such training.³ Management, communication, and leadership skills may be learned and, therefore, they require to be trained.^{16,17} Having taken cognizance of such perceptions, our team of trainers and the people responsible for the residency programs designed a specific training for future CRs.

TABLE 3. *Situations perceived as most gratifying by chief residents (n = 37)*

Categories of situations	n (%)	Statements from chief residents
1. Development of a teaching role	26 (70)	"Seeing how residents develop academically and creating a good atmosphere".
2. Recognition of the CR role	12 (32)	"When residents thank you for what you've taught them and the good relation with them".
3. Team leadership	7 (19)	"Forming a group of people that respect one another and help so that others improve".
4. Participation in research activities	3 (8)	"An active participation of my residents in conferences and symposiums".
5. Professional growth	3 (8)	"The possibility of scheduling my own surgeries".
6. Development of ties	3 (8)	"Being part of a highly-motivated group".
7. Resource management	2 (5)	"Being able to add more rotations and creating a syllabus on pharmacology".

CR: chief resident.

TABLE 4. *Situations perceived as least gratifying by chief residents (n = 37)*

Categories of situations	n (%)	Statements from chief residents
1. Difficulties in the management of interpersonal relations	17 (46)	"Having to deal with the requests and complaints of all residents and staff physicians, who sometimes have competing interests".
2. Performing administrative tasks	10 (27)	"Having to deal with administrative situations".
3. Management difficulties	7 (19)	"I tried to implement a research rotation in general medicine with a guarded timetable, but I couldn't do it".
4. Overburden of health care activities	7 (19)	"The need to cover health care positions due to absences at the same time you have to do your CR activities".
5. Communicating unpleasant decisions	4 (11)	"I feel disappointed by disrespectful attitudes towards patients, medical peers, tardiness, repeated absenteeism or poor exam scores. It took me some time to understand it".
6. None	4 (11)	"There were no unpleasant situations".
7. Loss of meaning in the residency as a formative device	1 (3)	"Knowing that residents are burnt out by the residency training system and the assistance-based model to a point that the residency makes no sense anymore".

CR: chief resident.

Training took into consideration the inclusion of communicational skills, leadership, learning group coordination, and conflict resolution before starting to act as CR.

In relation to the selection system, surveyed CRs stated that processes were heterogeneous, although, in all cases, the program director was involved as the authority of the residency. In addition, a relevant percentage of CRs were unaware of the selection mechanism. The published bibliography describes the experience of better explained selection systems, where the CR is chosen by their peers, the program director, and even the staff providers involved with them. It is clear that making selection systems transparent may increase residents' interest in becoming a CR.

In this setting, it is worth noting that the CR role is dynamic, constantly changing, and regulated by the reality of the department and the team of health care providers who take part in the residency program every year. For this reason, our results should be updated regularly.¹⁸

This study poses certain limitations, such as the small sample size, the convenience, non-probabilistic sampling, and the analysis of a single teaching facility, which hinders the generalization to other settings in our country, and the fact that data were collected from a self-administered survey.¹⁹ However, it is invaluable because the rate of response was close to the census rate and different specialty profiles were grouped. Finally, this study allowed us to know the relevant aspects related to CR tasks and difficulties that are key to design skill improvement strategies for the management of groups of health care providers in educational settings to ultimately improve the quality of residency programs.

CONCLUSION

The most gratifying situations were developing a teaching role and the recognition of the CR role, whereas the least gratifying ones included difficulties in the management of interpersonal relations and performing administrative tasks. Most participants recognized the lack of training to be a CR but valued the experience and would recommend it to a colleague. ■

REFERENCES

1. Singh D, McDonald FS, Beasley BW. Demographic and Work-Life Study of Chief Residents: A Survey of the Program Directors in Internal Medicine Residency Programs in the United States. *J Grad Med Educ.* 2009; 1(1):150-4.
2. Peterson CM, Gerstle R, Bhalla S, Menias CO, et al. Results of the 2004 Survey of the American Association of Academic Chief Residents in Radiology. *AcadRadiol.* 2005; 12(3):373-8.
3. Moser EM, Kothari N, Stagnaro-green A. Chief residents as educators: an effective method of resident development. *Teach Learn Med.* 2008; 20(4):323-8.
4. Drake FT, Horvath KD, Goldin AB, Gow KW. The general surgery chief resident operative experience 23 years of national ACGME case logs. *JAMA Surg.* 2013; 148(9):841-7.
5. Nava-Zavala AH, Molina JC. Innovación e investigación docente en los programas de residencias médicas. *Residente.* 2017; 12(1):30-1.
6. Tanaka PP, Hawrylyshyn KA, Macario A. Use of tablet (iPad®) as a tool for teaching anesthesiology in an orthopedic rotation. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012; 62(2):214-22.
7. Hidalgo Vicario MI. La formación en medicina de los Millennials. *Adolescercere.* 2017; 5(1):3-6.
8. Hamui-Sutton A, Vives-Varela T, Gutiérrez-Barreto S, Castro-Ramírez S, et al. Cultura organizacional y clima: el aprendizaje situado en las residencias médicas. *Investigación Educ Médica.* 2014; 3(10):74-84.
9. Eiguchi K. La Feminización de la Medicina. *Rev Argent Salud Pública.* 2017; 8(30):6-7.
10. Pagotto V. Enfoque de Género en las Residencias Médicas. [Master Dissertation]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano; 2017. 70 p.
11. Colomer Revuelta C, Peiró Pérez R. ¿Techos de cristal y escaleras resbaladizas? Desigualdades de género y estrategias de cambio en SESPAS. *Gac Sanit.* 2002; 16(4):358-60.
12. García-Calvente M del M, Ruiz-Cantero MT, Del Río-Lozano M, Borrell C, et al. Desigualdades de género en la investigación en salud pública y epidemiología en España (2007-2014). *Gac Sanit.* 2015; 29(6):404-11.
13. Botello-Hermosa A, Casado-Mejía R, Germán-Bes C. Presencia de las mujeres en los órganos de dirección de los colegios profesionales del ámbito de la salud en 2015. *Rev Esp Salud Pública.* 2015; 89(6):627-32.
14. Colín Salgado M. Segregación Laboral y Barreras de Género en las Instituciones de Educación Superior. *Rev Nicolaita Estud Econ.* 2010; 5(1):69-87.
15. Borracci RA, Salazar A, Arribalzagaga E. El futuro de la feminización de la medicina en Argentina. *FEM.* 2018; 21(3):116-8.
16. Drazen JM, Shields HM, Loscalzo J. A Division of Medical Communications in an Academic Medical Center's Department of Medicine. *Acad Med.* 2014; 89(12):1623-9.
17. Farver CF, Smalling S, Stoller JK. Developing leadership competencies among medical trainees: five-year experience at the Cleveland Clinic with a chief residents' training course. *Australas Psychiatry.* 2016; 24(5):499-505.
18. Elizondo CM, Giunta DH, Quiros D, Figar S, et al. Formación en las residencias de clínica médica en la Argentina. *Medicina (B Aires).* 2010; 70(2):143-50.
19. Shetty A, Hammer M, Gould J, Evens R. Results of the 2014 survey of the American Alliance of Academic Chief Residents in Radiology. *AcadRadiol.* 2014; 21(10):1331-47.

Annex

Survey administered to chief residents

Number of chief residents in your program:

Number of residents in your program (do not include residents rotating from other departments):

Number of teaching coordinators:

Number of teaching supervisors:

Other:

Briefly describe the system used to select a chief resident:

Indicate what percentage of your time you assigned to the following activities:

Teaching (standing in front of a class, demonstrating a skill, etc.)	
Academic management (organizing rotations, etc.)	
Health care activities	
Research	
Administration	
Total	100%

Describe the two most gratifying situations that you have experienced in relation to your role as chief resident:

Describe the two least gratifying situations that you have experienced in relation to your role as chief resident:

Do you think you should have required some type of training for your role as chief resident?

No.

Yes. What type?

Would you recommend becoming a chief resident to a colleague?

Yes.

No.

Indicate the reasons for this:

La bronquiolitis en el año del COVID-19

Bronchiolitis in the year of COVID-19

Cada año, al acercarse la estación invernal, en diferentes lugares del mundo los servicios de salud se preparan para atender a los niños con infecciones respiratorias agudas, entre las que la bronquiolitis es la principal causa de internación, previendo que la demanda superará la capacidad instalada, especialmente para los niños con compromiso más grave que requieren cuidados críticos.

Las infecciones respiratorias bajas afectan cada año a millones de niños en el mundo. En el año 2017 fallecieron más de 800 000 niños menores de 5 años por esta causa. En Argentina, anualmente mueren alrededor de 150 a 200 niños menores de 5 años por infecciones respiratorias; representan la tercera causa de muerte después de las muertes perinatales y las anomalías congénitas y cromosómicas.

Las muertes por infección respiratoria son muertes prevenibles y el primer llamado de atención es sobre las asimetrías que se producen en nuestro país entre jurisdicciones; por ejemplo, la tasa de mortalidad es 14 veces mayor en Formosa que en Tierra del Fuego. Se pone en evidencia que existen otros importantes factores además de las características infecciosas del agente.

La bronquiolitis es una enfermedad estacional. El número de casos comienza a aumentar en la semana epidemiológica 12, llega a su pico en la semana 25 con una notificación de alrededor de 10 000 casos semanales, y luego disminuye gradualmente. En el año 2019 se registraron 249 860 casos de bronquiolitis; menos del 10 % requiere internación. La tasa de letalidad en niños internados por bronquiolitis es del 1 %.

El virus sincicial respiratorio (VSR) es el agente más frecuentemente hallado (el 62 % en pacientes internados en 2019) seguido por virus del grupo influenza y adenovirus. Otros virus respiratorios que no se relevan sistemáticamente también pueden ser causa de infección respiratoria aguda baja como rinovirus, metapneumovirus y coronavirus.

Desde hace más de 40 años se intenta desarrollar una vacuna efectiva para prevenir la infección por VSR. Aún no se lo ha logrado.

Año tras año, vemos que los niños más graves, llegan a la internación después de haber efectuado varias consultas en diferentes servicios de salud,

y vemos cómo se envía a su domicilio a niños con cuadros leves pero con factores de riesgo que ameritan una internación preventiva.

En el país hay 10 345 camas pediátricas y 1823 camas de cuidados intensivos pediátricos en establecimientos públicos y privados. Si bien la proporción de los niños con bronquiolitis que se interna es baja, y de estos, sólo el 8 % o menos requerirán una internación en cuidados intensivos, no escapa al conocimiento general que la mayor parte de esas camas están ocupadas con diferentes patologías clínicas y quirúrgicas durante todo el año y en el período invernal pasan a ocuparse en su mayoría con niños con enfermedad respiratoria aguda. Es habitual, a pesar de las previsiones, que el sistema de atención pediátrico se sature en todos los niveles de atención entre las semanas 23 y 39.

Este año está presente la infección por COVID-19. ¿De qué manera afectará esta infección a nuestra población pediátrica? ¿Serán válidas para nuestro medio las experiencias de otros países como los europeos?

Seguramente el COVID-19 se sumará a los demás agentes que producen infección respiratoria en niños y en algunos van a coexistir.

Los informes disponibles sobre las características de la infección por COVID-19 en niños provienen, hasta el momento, de China y Estados Unidos, países donde las características poblacionales y las estructuras sanitarias son diferentes a las nuestras. Los reportes coinciden en que la incidencia de infección sintomática en chicos es baja (sólo el 1,7 % de los casos reportados en Estados Unidos corresponde a niños menores de 18 años), que la mayoría de los niños con compromiso grave o crítico correspondió a menores de 1 año y a niños con comorbilidades, y que la tasa de letalidad es muy baja cuando se la compara con la de los adultos.

En los países europeos, la pirámide poblacional difiere de la nuestra, con una baja tasa de natalidad y una proporción de niños mucho menor. También hay enormes diferencias en cuanto al acceso a la salud y a la cobertura de las necesidades básicas. En esos lugares, el nuevo virus no representa "estadísticamente" una amenaza para los niños.

Este año, ya en la estación en que habitualmente comienzan a incrementarse las infecciones

respiratorias, nos encontramos frente a un escenario no previsto. La infección por COVID-19 ya se encuentra en la etapa comunitaria. Por sus particulares características, la alta tasa de contagio y la elevada letalidad, se han tomado medidas nunca vistas con anterioridad. El foco de la atención se ha puesto en las personas de mayor edad o con comorbilidades. Existen restricciones terminantes para el desplazamiento de las personas. Se ha solicitado a la población que no consulte a los servicios sanitarios salvo bajo circunstancias determinadas. Se ha conminado a permanecer en los domicilios aun teniendo en cuenta que en el 4 % de los hogares existen condiciones críticas de hacinamiento y 1 200 000 hogares no tienen agua disponible en su domicilio.

Es difícil anticipar cómo se conjugarán los factores en este escenario y cuáles serán los resultados finales en relación a las infecciones respiratorias estacionales.

Seguramente la suspensión del calendario escolar, las medidas de aislamiento poblacional, la adquisición de prácticas higiénicas por la población en general, serán factores positivos para disminuir la incidencia de infección en los más pequeños.

Con el aumento de la infraestructura sanitaria es de esperar que también se incrementen las camas pediátricas, tanto las de internación general como las de cuidados críticos.

Pero no se puede soslayar que la situación actual trae aparejados otros problemas no menores.

En el interior del país, especialmente en el noroeste argentino (NOA) y en el noreste argentino (NEA), existen múltiples pequeñas comunidades donde la paridad elevada y el embarazo adolescente son características que moldean en forma diferente la pirámide poblacional. Esas comunidades no tienen acceso adecuado al agua potable, la nutrición es deficiente y viven en localidades desde donde es difícil acceder a los servicios de salud.

Los controles pediátricos, el seguimiento del niño sano, la indicación de inmunizaciones, las medidas de puericultura, los controles programados de enfermedades crónicas, son indispensables para realizar prevención y mantener la salud de los niños. ¿Qué está ocurriendo con estos controles en los centros de salud y hospitales donde se atienden los niños más vulnerables? La mayoría se han suspendido, así como las cirugías programadas. ¿En qué condiciones se encontrarán los niños pequeños y los niños con comorbilidades para enfrentar

las infecciones respiratorias estacionales después de 2 meses de cuarentena?

El acceso de los niños a los servicios de salud deberá “competir” con la afluencia de los adultos enfermos. La infección hospitalaria secundaria al nuevo virus también constituirá un riesgo. Están limitadas las vías de comunicación y transporte, lo que aumenta la dificultad para acceder a los servicios de salud de las personas que no tienen movilidad propia y viven en localidades que aun en condiciones normales cuentan con escasa cobertura del transporte público. La información que reciben los padres para prevenir la infección por coronavirus cumpliendo la cuarentena, no es coincidente con la que damos los pediatras ante la bronquiolitis, en cuanto a la importancia de consultar ante algunos signos de alarma y factores de riesgo. En las actuales circunstancias estos pueden desestimarse y llevar a consultar en forma tardía y poner en riesgo la vida de los más pequeños.

Urge alertar a la población sobre este tema y establecer canales paralelos dentro de la organización sanitaria teniendo en consideración las necesidades especiales de atención de los niños con bronquiolitis aun con la pandemia por el nuevo coronavirus en curso. ■

Dra. M. Susana Rodríguez
Medicina Interna Pediátrica

Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.222>

Cómo citar: Rodríguez MS. La bronquiolitis en el año del COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):222-223.

REFERENCIAS

- Boletín Integrado de Vigilancia N°479. SE 52/2019. Dirección nacional de epidemiología y análisis de la situación de salud. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. [Consulta: 16 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_479.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Análisis de situación de salud. República Argentina. Edición 2018. [Consulta: 21 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001392cnt-Analisis%20de%20situacin%20de%20salud%20-%20República%20Argentina%20-%20ASIS%202018.pdf>
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
- CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422-6.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020. Epub March 16, 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.

PEDIATR PULMONOL. 2020;1–8. DOI:10.1002/ppul.24662

Viabilidad de un programa de ventilación pediátrica domiciliar prolongada en Argentina: 11 años de experiencia

Feasibility of a pediatric long-term Home Ventilation Program in Argentina: 11 years' experience

Leske, V, Guerdile MJ, González A, Testoni F, Aguerre V.

Resumen

Antecedentes: La ventilación pediátrica domiciliar (VD) ha aumentado en todo el mundo. En el Servicio de Neumonología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan" Argentina, se inició en el año 2007, un programa de ventilación domiciliar (PVD). El Hospital Garrahan es el mayor centro de referencia de cuidados terciarios pediátricos en Argentina. Hay escasos estudios publicados sobre VD pediátrica en Latinoamérica.

Objetivo: Este estudio describe y analiza la cohorte de niños incorporados al PVD durante un período de 11 años.

Métodos: Estudio longitudinal. Población: todos los pacientes incorporados al PVD entre 2007 y 2018. Analizamos variables demográficas y clínicas, resultados de estudios de sueño, parámetros de ventilación y forma de comienzo, recolectados en una base de datos prospectiva.

Resultados: Ingresó un total de 244 pacientes. La edad media al comienzo de la ventilación fue 9,41 (3,47-14,08) años. El 84 % de los pacientes tenían cobertura de salud. Las enfermedades más frecuentes fueron la neuromuscular (43 %) y los síndromes genéticos (23 %). La distancia entre el domicilio y el hospital fue de 100-500 km en 16 % de los casos y mayor de 500 km en el 34 %. Al 70 % de los pacientes se les realizó estudios de sueño antes del inicio de la ventilación. La ventilación comenzó en la sala pediátrica general en el 83,6 %. En el 86,1 % se utilizó ventilación no invasiva. El número actual de pacientes en seguimiento es 133 de 244 (el 54,5 %); el 16,8 % abandonó; el 16,4 % se transfirió a cuidado de adultos; el 5,32 % resolvió su trastorno respiratorio del sueño y el 5,32 % falleció.

Conclusiones: El PVD incluyó pacientes de todo el país. La ventilación se inició en base a medidas clínicas y a mediciones objetivas del sueño. Esta experiencia prolongada enfatiza la viabilidad de un PVD en un país emergente.

Comentario

Este estudio sostiene la factibilidad de realizar ventilación domiciliar independientemente de la distancia al centro operador basándose en el cuidado familiar. Con una evaluación más adecuada de los trastornos respiratorios durante el sueño en los niños y el aumento de la supervivencia de niños que atraviesan situaciones críticas o enfermedades crónicas, y pasan a ser dependientes de tecnología, se ha producido un incremento en el número de niños que requieren algún tipo de asistencia ventilatoria. La capacidad instalada en nuestro país, es limitada y se ve superada con frecuencia, especialmente en forma estacional con el aumento de incidencia de las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB), pero también con el uso de camas de cuidados críticos para pacientes ventilados en forma crónica.

La alternativa de la ventilación domiciliar mejora la ecuación oferta/demanda de camas críticas, pero se deben valorar especialmente sus beneficios sobre la calidad de vida de los pacientes y sus familias, los aspectos sociales y económicos, la reinserción escolar.

En el caso de los pacientes con trastornos de la ventilación relacionada con el sueño un diagnóstico temprano y la institución del tratamiento correspondiente en forma precoz, permite evitar o revertir las complicaciones asociadas (hipertensión pulmonar, falla de medro, dificultades en el aprendizaje). En otros casos, evita la hospitalización para la asistencia ventilatoria mientras se resuelve la causa predisponente. Reviste gran interés entre los resultados del estudio, que en la mayoría de los pacientes, los cuidados domiciliarios eran brindados por la familia, incluyendo casos de ventilación invasiva, para lo cual fue necesario lograr el entrenamiento familiar en el manejo de los equipos y en la detección de complicaciones. Otro aspecto a destacar: el 50 % de los pacientes residía a más de 100 km de distancia del centro, y de estos un 34 % distaba más de 500 km. Esto obliga a generar trabajo en red con una comunicación efectiva con los centros hospitalarios más cercanos al domicilio y/o establecer facilidades de comunicación a distancia para dar una respuesta ágil a las consultas y realizar el monitoreo a distancia de los equipos utilizados.

M. Susana Rodríguez

Medicina Interna Pediátrica

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan"

Referencias

- Castro-Codesal ML, Dehaan K, Bedi PK, Bendiak GN, et al. Longitudinal changes in clinical characteristics and outcomes for children using long-term non-invasive ventilation. *PLoS One*. 2018;13(1):e0192111.

- González Cortés R, Bustinza Arriortua A, Pons Ódena M, García Teresa MA, et al. Ventilación mecánica domiciliar en niños: estudio multicéntrico español. *An Pediatr*. 2013;78(4):227-33.
- Chan T, Rodean J, Richardson T, Farris RWD, et al. Pediatric Critical Care Resource Use by Children with Medical Complexity. *J Pediatr*. 2016;177:197-203.e1.

PEDIATR PULMONOL. 2020; 10.1002/ PPUL.24676.
[Published online ahead of print, 2020 Feb 10].

Asociación entre hospitalización por virus sincicial respiratorio en la infancia y asma infantil

Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma

Coutts J, Fullarton J, Morris C, Grubb E, et al.

Resumen

Introducción: La infección por virus sincicial respiratorio (VSR) en la primera infancia se ha relacionado con morbilidad respiratoria a largo plazo; sin embargo, persiste el debate sobre su impacto en el asma. El objetivo fue evaluar la asociación entre la hospitalización por VSR y el asma en la infancia.

Métodos: Se compararon las admisiones hospitalarias y la medicación usada para el asma durante 18 años, en los niños con (casos) y sin (controles) hospitalización por VSR durante los dos primeros años de vida. Se incluyeron todos los niños nacidos en el Servicio de Salud Nacional de Escocia entre 1996 y 2011.

Resultados: De 740 418 niños (mediana de seguimiento 10,6 años), 15 795 (2,1 %) tuvieron hospitalizaciones por VSR en los 2 primeros años (edad mediana 143 días). Las hospitalizaciones por asma fueron tres veces más altas en los casos que en los controles (8,4 % vs. 2,4 %; riesgo relativo 3,3; IC 95 % 3,1-3,5; p: 0,0001) y los índices de admisión fueron 4 veces más altos (193,2 vs. 46,0/1000). Los casos tuvieron dos veces más uso de medicación para el asma (25,5 % vs. 14,7 %; riesgo relativo 1,7; IC 95 % 1,7-1,8; p: 0,0001) e índice tres veces más alto de hospitalización y uso de medicación para el asma (4,8 % vs. 1,5 %; riesgo relativo 3,1; IC 95 % 2,9- 3,3; p: 0,00001). Los índices de hospitalización y uso de medicación permanecieron significativamente más altos (p: 0,001) para los casos en comparación con los controles durante toda la infancia

(hospitalizaciones ≥ 2 veces más alto; medicación $\geq 1,5$ veces más alto). La hospitalización por VSR fue el factor de riesgo más importante para hospitalización $\pm$ uso de medicación (odds ratio 1,9-2,8; p: 0,001).

Conclusiones: La hospitalización por VSR se asoció con un aumento significativo de la frecuencia y gravedad del asma en la infancia, lo cual tiene importantes implicancias para las estrategias preventivas.

Comentario

El asma en la infancia se asocia con múltiples factores especialmente relacionados a antecedentes familiares, maduración del sistema inmunológico, sensibilización alérgica y factores ambientales. Sin embargo, los factores de riesgo que podrían determinar el posterior desarrollo de asma en los niños no se encuentran completamente determinados. Se ha descrito que la historia familiar de asma, la sensibilización alérgica precoz, el tabaquismo materno, la prematuridad y el bajo peso al nacer podrían asociarse con un menor calibre de las vías aéreas y la consiguiente disminución de la función pulmonar durante la infancia.

En los últimos años, un número creciente de publicaciones han remarcado la asociación de las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) con el desarrollo posterior de asma. Influyen numerosos factores de riesgo, algunos conocidos y otros no, que, actuando en conjunto o en forma independiente, contribuyen al inicio general del asma.

El rinovirus (RV) y el virus sincicial respiratorio (VSR) son los que más se han relacionados con el desarrollo posterior de asma. La inflamación y disrupción de las células del epitelio bronquial, exposición ambiental (que incluye modificaciones del microbioma), y algunas deficiencias nutricionales como la carencia de vitamina D favorecen la infección por RV y otros virus respiratorios. El RV, el más prevalente con circulación no estacional en mayores de 1 año de edad, posee la tendencia a crear una respuesta inflamatoria de tipo Th-2 en niños genéticamente predispuestos y ésta aumenta exponencialmente cuando se asocia a sensibilización alérgica precoz. También es un factor de riesgo de exacerbaciones posteriores de asma atópica. Por otra parte el VSR es el agente más frecuente que produce bronquiolitis en niños menores de 1 año y especialmente menores de 6 meses, y se asocia con el desarrollo posterior de asma tanto atópica como no atópica. Se cree que el desarrollo de sensibilización alérgica sería posterior a la infección grave por VSR.

Estudios utilizando palivizumab en prematuros tardíos han demostrado disminución del desarrollo posterior de asma en esta población. Coutts y colaboradores describen un estudio poblacional, retrospectivo sobre todos los niños nacidos del Servicio Nacional de Salud de Escocia entre los años 1996 y 2011, y relacionan los que se hospitalizaron por asma y presentaron IRAB con hospitalización por VSR durante los 2 primeros años de vida (casos) con los que no lo presentaron (controles). Utilizaron como variables de resultado las hospitalizaciones por asma y el requerimiento de medicación para el asma. Describen una asociación significativa entre los casos y las hospitalizaciones por asma tanto en la presencia como en el número de internaciones. Pero, como en la mayoría de los estudios retrospectivos, también encuentran una significativa frecuencia de otras variables que no pueden controlar, como tabaquismo materno, prematuridad, bajo peso al nacimiento, embarazos múltiples, nacimiento por cesárea y comorbilidades en el grupo de casos. Tampoco pueden controlar la variable de atopía y/o sensibilización alérgica.

Por último, la IRAB por VSR y RV ha sido íntimamente asociada con asma en la infancia. Si la misma es un riesgo hereditario compartido de asma y una mayor susceptibilidad a estos virus, o resulta de la "capacidad" de los virus de causar asma por

alteraciones del sistema inmune del huésped y/o su función pulmonar todavía es una pregunta sin respuesta. Se hallan en estudio actualmente varias líneas para la producción de diferentes medidas dirigidas especialmente a evitar (vacunas) o disminuir (antivirales) la agresividad del VSR en los lactantes y las complicaciones inmediatas y mediatas que ello conlleva.

Santiago M. Vidaurreta
Hospital Universitario CEMIC

Referencias

- Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations—a GA2LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011; 66(4):458–468.
- Leino A, Lukkarinen M, Turunen R, Vuorinen T, et al. Pulmonary function and bronchial reactivity 4 years after the first virus-induced wheezing. *Allergy*. 2019;74(3):518–526.
- Feldman AS, He Y, Moore ML, Hershenson MB, Hartert TV. Toward primary prevention of asthma. Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:34–44.
- Coutts J, Fullarton J, Morris C, Grubb E, et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatric Pulmonology*. 2020; Feb.

Archivos hace 75 años

Año XVI

JUNIO DE 1945

TOMO XXIII N° 6

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

Hospital Barros Luco.—Santiago de Chile

EFECTO DEL TRAUMATISMO OBSTETRICO SOBRE EL PRODUCTO DE LA CONCEPCION

POR EL

DR. ROBERTO KOHAN Y

(*Conclusión **)

LA VERSION INTERNA

La versión interna es una operación que tiene por objeto transformar una presentación en otra.

Hay tres clases de versiones

1º Versión por maniobras externas la evolución del feto es obtenida con la ayuda de las manos colocadas sobre el abdomen.

2º Versión por maniobras internas la evolución del feto es obtenida con la ayuda de una mano introducida en los órganos genitales.

3º Versión por maniobras mixtas. Las maniobras están combinadas.

Yo voy a referirme única y exclusivamente a la versión interna.

La versión por maniobras internas, según Brindeau y Lantuejoul, está indicada en los siguientes casos

a) Terminación rápida de un parto (accidente brusco o enfermedad de la madre) Sufrimiento fetal, procidencia del cordón, parto prolongado.

b) Presentación de tronco. Indicación absoluta. Sin embargo, si el feto está muerto, es preferible la embriotomía.

c) Presentación de cara o de frente es una técnica excelente. Desgraciadamente, el diagnóstico se hace tardíamente en la mayoría de los casos, cuando ya no es posible la versión.

* Ver número anterior, pág. 331

d) Placenta previa. Si la dilatación es completa, hay que extraer el feto por versión, pero generalmente, la dilatación es incompleta y entonces hay que recurrir a un balón o hacer una versión sin extracción inmediata.

e) Pelvis estrecha. Por supuesto, es necesario que el parto sea mecánicamente posible y que no haya desproporción entre el volumen de la cabeza fetal y las dimensiones de la pelvis materna.

f) Versión profiláctica. Versión sistemática cuando con dilatación completa, la cabeza no se encaja.

Regla general. Niño vivo y viable. Si el feto está muerto es preferible la embriotomía. Como condición necesaria, debe haber cierta dilatación del cuello, una parte fetal no encajada y útero no retraído.

En resumen, las condiciones necesarias para la versión son de dos órdenes: la evolución del feto debe ser posible y la evolución consecutiva no debe encontrar obstáculos. La extracción debe ser diferida cuando dilatación, que ha permitido la introducción de la mano no es absolutamente completa. La versión interna es una maniobra difícil y peligrosa tanto para la madre como para el feto, que exige, por una parte, condiciones favorables para su realización, como lo hemos detallado arriba y, por otra parte, una gran habilidad operatoria de parte del obstetra.

La versión interna se hizo en 148 casos, en el espacio comprendido entre el 1º de enero de 1940 y el 31 de mayo de 1942. De ellos, 76 eran del sexo masculino (52 %) y 71 del sexo femenino (48 %).

Peso y longitud del niño que sufrió una versión interna

De menos de 46,9 cm.	18 12,3 %	De menos de 2500 gr	21 14,3 %
De 47 a 49,9 cm.	26 (17,5 „)	De 2501 a 2999 gr	24 (16,2 „)
De 50 a 52,9 cm.	75 (50,6 „)	De 3000 a 3999 gr	79 (53,2 „)
De 53 o más cm.	29 (19,5 „)	De 4 kg. o más	24 (16,2 „)

De este cuadro se deduce que la versión interna se efectúa con escasa frecuencia en el niño prematuro. El feto de menor peso tenía 1000 gr., era del sexo femenino, se hallaba de nalgas en la cavidad uterina y falleció luego después de nacer.

También llama la atención, en este cuadro, el número bastante elevado de niños con un peso superior a 4000 gr. y un largo de más de 53 cm. Hay que recordar que de 4706 niños, 177 sobrepasaban los 4 kg., pues bien, en 24 hubo necesidad de recurrir a la versión interna, lo que quiere decir que en el 12,9 % de los “niños grandes” se hizo indispensable esta maniobra obstétrica.

De los 24 niños grandes, 3 fallecieron. Aquí tengo los datos de uno de ellos:

Madre de 30 años, casada, multipara. Cefálica alta, procidencia del cordón, sufrimiento fetal, dilatación 3 cm. Previa dilatación manual, se

procede a ejecutar una versión interna. Se produce retención de la cabeza. Fallece el niño. Después de un minuto, se desprende la cabeza al hacerle tracción y compresión.

Inmediatamente después de extraído el niño, empieza a sangrar la madre en forma profusa.

En la autopsia se comprobó un niño del sexo masculino de 4400 gr que no respiró. La muerte se produjo por asfixia.

Posición del feto al efectuarse la maniobra:

Vértice	107 casos (72,2 %)
Tronco	28 casos (18,8 „)
Nalgas	7 casos
Cara	3 casos
Frente	3 casos

En los casos de presentación cefálica, la intervención se hizo necesaria, en la gran mayoría de los casos, por la existencia del siguiente cuadro clínico: múltipara a término, cefálica alta, sufrimiento fetal, dilatación completa y membranas rotas.

Presentación del cordón se observó en 16 casos. Como es sabido, este accidente significa un peligro para la vida del niño, porque fácilmente se puede producir la muerte por asfixia. Precisamente, de los 16 casos, tres fallecieron y, en ellos la autopsia demostró que la muerte fué por asfixia.

La *presentación de un miembro* no es un hecho excepcional, puesto que, en la revisión de las fichas, he encontrado 4 casos. Veamos el siguiente

Múltipara a término, cefálica insinuada, presentación del miembro superior derecho, sufrimiento fetal incipiente. Madre de 37 años, soltera, luética. Se efectúa la versión interna, previa inyección de morfina-atropina. Nace un niño del sexo femenino, de 3950 gr y 53 cm. de largo, con una circular al cuello, respira inmediatamente después de nacer.

Comentario: Es interesante anotar la buena suerte de esta niña. Factores en contra, como la morfina-atropina, la procidencia de un miembro, la circular al cuello y la lúes materna, no impidieron que la niña naciera en buenas condiciones.

Siendo la *eclampsia* un proceso que afecta, en alto grado, tanto a la madre como al niño, es preciso emplear una maniobra que permite una rápida terminación del parto. Esta es la razón por la cual se usó la versión interna en 8 casos de madres en franca crisis ecláptica.

Aunque parezca extraño, de los 8 niños que nacieron en estas condiciones, sólo dos fallecieron, no como consecuencia directa del traumatismo obstétrico, sino de una bronconeumonía bilateral, el primero, y de debilidad congénita, el segundo.

Primípara a término, cefálica alta, dilatación completa, membranas rotas, sufrimiento fetal, eclampsismo. Versión interna dificultada por la

tetanización del útero, que se vence con morfina endovenosa. Nace el niño con una gran equímosis en la pierna izquierda y una paresia del brazo del mismo lado.

Al tercer día, disnea quejumbrosa, temperatura 38°, estrabismo, deshidratación, estertores finos y medianos en la base izquierda. Fallece al cuarto día.

Autopsia Niño del sexo masculino, de 3160 gr y 51,5 cm. de largo, que respiró. Focos de bronconeumonía en los lóbulos inferiores de ambos campos pulmonares. Pleuritis fibrinosa izquierda. Línea de calcificación de los huesos largos, de aspecto normal.

Ya hemos dicho que una de las indicaciones formales de las versiones internas es la *placenta previa*, siempre que la dilatación sea completa.

Cinco son los casos de placenta previa, en tres se llenaron las indicaciones clásicas, en dos madres, la dilatación era incompleta. Un niño falleció.

Madre de 39 años, casada, múltipara. Parto de nalgas, hemorragia genital abundante, dilatación 3 cm., placenta previa. Se introducen dos dedos a través del cuello, se rompen las membranas y se coje un pie, practicando una versión de Braxton-Hicks.

Nace un niño del sexo masculino, de 2190 gr y 44 cm. de largo, fallece al segundo día. No se pudo practicar autopsia.

En dos casos de *pelvis plana* se empleó la versión interna, sin inconvenientes en el primero de ellos. En el segundo, existían los siguientes antecedentes

Primípara de 24 años, en trabajo de parto. Cefálica alta, dilatación completa, membranas rotas recientemente, sufrimiento fetal, procidencia del cordón; pelvis plana límite (cm.) Se rechaza el cordón y se intenta versión, sin resultado. Se recurre entonces, a la cesárea abdominal. Nace un niño con asfixia intensa.

En el curso de esta maniobra obstétrica suelen presentarse algunos trastornos, como la retracción del anillo de Bandl, la elevación de los brazos, la detención de la cabeza en el estrecho superior, la rotura del útero y, aún, la muerte del feto.

Múltipara a término, cefálica alta, dilatación completa, membranas rotas recientemente. Versión interna, retención de la cabeza sobre el estrecho superior, fracasa la maniobra de Champetier de Ribes. Fallece el niño, craneotomía.

Autopsia Niño del sexo masculino, de 3730 gr y 51,5 cm. de largo, distensión parcial de los alvéolos pulmonares. Basiotripsia. Línea de calcificación de los huesos largos, de aspecto normal.

La *tetanización del útero*, mientras se efectúa la versión interna, no es un fenómeno corriente, pero cuando ello acontece, peligra la vida del niño que va a nacer

Múltipara de 32 años, parto de término, cefálica alta, contracción del anillo de Bandl, tetanización uterina, sufrimiento fetal. Se trata de hacer una versión interna, previa inyección de 0,02 gr de morfina, pero no se logra franquear el anillo de Bandl. Se procede entonces a ejecutar una cesárea.

El niño nace en apnea, pero rápidamente el ritmo respiratorio se hace normal.

La *elevación de los brazos* es un factor en contra que obliga al obstetra, en algunas ocasiones, a actuar en forma inusitada.

Múltipara a término, cefálica alta, dilatación 6 cm., cuello flácido, sufrimiento fetal 180 pulsaciones por minuto. Versión interna. Previa dilatación completa, que se realiza con dificultad, se practica la rotación. Se produce una elevación de los brazos.

En vista que no se obtiene resultado con la rotación del niño y ante el inminente peligro de asfixia, se fractura el húmero izquierdo y se baja. Mauriceau fácil, asfixia azul.

Es enviado al Hospital Arriarán.

La *retención de la cabeza a nivel o sobre el estrecho superior* se observó en quince niños. Como es sabido, en estos casos, se emplea la maniobra de Champetier de Ribes; cuando ésta fracasa, queda la posibilidad de una aplicación de forceps.

Múltipara de 26 años, niño de término, versión interna por ambos pies. Retención de la cabeza en el estrecho superior, maniobra de Champetier de Ribes. Se encaja fácilmente, pero se hace imposible la extracción. Se recurre a una aplicación de forceps. Nace el niño con una fractura de la clavícula izquierda, comprobada radiográficamente.

Es una norma en obstetricia que si se ejecuta la versión interna, la evolución del feto debe ser posible y la extracción consecutiva realizada sin obstáculos. Por eso es que cuando se produce la *retracción del anillo de Bandl*, el niño se halla en trance de muerte.

Múltipara a término, tronco. Se dilata manualmente el cuello, pero al efectuar la rotación, se nota que se contrae haciendo muy difícil la extracción del cuerpo del niño. El Mauriceau se hace lentamente, para evitar desgarrar del cuello. Nace el niño con asfixia y fallece a los 20 minutos.

Autopsia Fino y difuso punteado hemorrágico subpleural y subpericardíaco. Resto del examen (—)

La *rotura del útero* es rara, ya que se presentó en un solo caso. La madre quedó en malas condiciones y el niño falleció.

Múltipara a término. Cara fija a nivel del estrecho superior. Versión interna difícil. Champetier de Ribes. Rotura uterina.

Nació el niño con asfixia azul marcada y reaccionó después de largo tiempo. Falleció en el mismo día.

Autopsia: Fractura con arrancamiento óseo de la primera cervical. Infusión sanguínea de la región medular alta y ambas fosas cerebelosas.

La indicación absoluta de la versión interna es la *presentación de tronco*, comprobada en 28 niños, es decir, en el 20,8 % de los casos.

Características observadas en los casos de presentación de tronco:

Madres primíparas	1
Secundíparas	8
Múltiparas	19
Presentación de un miembro	1
Presentación del cordón	2
Placenta previa central	1
Retención de la cabeza en el estrecho superior	3
Parálisis braquial	2
Niños de término	19
Prematuros	9
Fallecidos	3

Este cuadro nos indica la gran frecuencia de la presentación de tronco en las múltiparas y en los prematuros. Entre las primíparas es excepcional y el único caso que he encontrado corresponde a un parto gemelar.

De los 3 niños que fallecieron, dos eran prematuros. Uno de estos niños dió lugar a una interesante discusión clínica en la Maternidad del Hospital Barros Luco.

Múltipara, parto prematuro, tronco abandonado, útero hipertónico, membranas rotas, dilatación completa. Versión interna difícil por retracción del anillo de Bandl. Retención de la cabeza a nivel del estrecho superior Champetier de Ribes. Fallece el niño al nacer.

Autopsia: Niño del sexo masculino de 2200 gr. de peso, cianosis acentuada de la piel, especialmente de la cara y extremidades. A nivel de las caras laterales del cuello existe un aumento de volumen difuso y manchas equimóticas, más acentuadas en el lado izquierdo. Al seccionar la piel de la cara anterior del cuello se produce la salida de masa medular, debido a la existencia de una rotura traumática de la columna vertebral, a nivel de las últimas cervicales, con una separación de 2 1/2 cm. Signos anatómicos de muerte por sección medular cervical. Luxofractura de la columna a este nivel (Dr. Muñoz).

El obstetra que intervino, hizo notar que con la retracción marcada del anillo de Bandl y con la falta de latidos fetales, se podía considerar perdido el niño. Continúa el cirujano en la ejecución hubo un claro error de técnica, si el niño estaba condenado a morir, debía haberse perforado el cráneo.

Pero, hay otros detalles: el niño falleció sólo después de nacer y, por otra parte, el obstetra anotó en la ficha correspondiente, útero hipertónico y bien sabemos que en los tratados de Obstetricia se afirma que la versión interna será contraindicada cuando hay tetanización del útero. En estos casos, es preferible la cesárea abdominal.

Ya hemos dicho que la presentación de tronco se presentó en 28 casos, lo que da un 0,59 % de todos los niños estudiados. Significa que hubo una presentación de tronco por 168 partos.

De las 28 madres una sola era primípara, lo que da un 3,5 % y secundíparas 8(28,5 %), mientras que si tomamos todas las versiones ejecutadas entre el 1º de enero de 1940 y el 31 de mayo de 1942, nos encontraremos con la siguiente estadística

Primíparas	29 (21,6 %)
Secundíparas	24 (17,9 „)
Múltiparas	81 (60,4 „)

Afirman Brindeau y Lantuejoul que la versión interna es una técnica excelente cuando hay presentación de *frente o de cara*. Sin embargo, en los casos en que hubo ocasión de emplearla, seis en total, se obtuvo un gran “éxito letalis”, pues sólo tres niños se salvaron. De las madres, una sufrió una rotura uterina y la otra, falleció luego después del parto por anemia aguda.

Madre múltipara de 26 años, frente encajada en Niit, dilatación completa, membranas rotas, infección ovular, sufrimiento fetal.

Se intenta aplicación de forceps, que fracasa. Se desencaja y se practica una versión interna, dificultada por retracción del anillo de Bandl. Mauriceau difícil.

Se comprueba parálisis facial izquierda, fractura del maxilar inferior, fractura de la clavícula. Es enviado, en estado grave, al Hospital Arriarán.

En los infantes extraídos por versión interna no es raro comprobar una fractura, una parálisis, una hemorragia intracraneana o una asfixia.

La *parálisis braquial* casi siempre es del tipo de Duchenne, es decir, se encuentran tomadas las tres ramas superiores del plexo braquial y, por lo tanto, los siguientes músculos: el deltoides (elevador del brazo e innervado por el circunflejo), el braquial anterior (flexor del antebrazo e innervado por el radial y el músculo cutáneo), el biceps (flexor del antebrazo, innervado por el radial y el músculo cutáneo) y los supinadores rotadores del antebrazo hacia afuera, (innervado por el radial)

Dos son los casos de parálisis braquial. García López⁵⁰, señala la rareza de esta afección en la infancia, en la proporción de 1 por 2000 nacimientos habidos en el Hospital Municipal de la Maternidad de La Habana. Este mismo autor se refiere a la evolución favorable del proceso y a los tratamientos a que son sometidos, señalando la importancia que tienen las corrientes farádicas en la segunda y tercera semanas y la cirugía en caso necesario. El diagnóstico diferencial se hace con el decolamiento epifisiario y con la parálisis de Parrot. Un cuadro clínico que merece una atención aparte es la *parálisis del plexo braquial con parálisis diafragmática*.

Grennet, Issac Georges y Mille Ladet⁵¹, afirman que la asociación de una parálisis radicular del plexo braquial y de una hemiplejía diafragmática no es un fenómeno fortuito. El nervio frénico se origina en la quinta, cuarta y, a veces, tercera cervical. El plexo braquial nace de los

4 últimos pares cervicales y la primera dorsal. Es natural que una misma causa pueda afectar la motilidad del miembro superior y del diafragma correspondiente.

Recuerdan estos mismo autores la observación de Gournay, Odinet y Olivier de un lactante con parálisis del plexo braquial, accidentes dis-neicos y vómitos repetidos, que se explicaron sólo después de la constatación, a la pantalla, de una parálisis diafragmática.

La *hemorragia intracraneana* fué comprobada en un solo caso, mientras que, en 1937, hice este diagnóstico en dos ocasiones, sobre 27 versiones internas. Las *fracturas* en el curso de esta maniobra obstétrica, han ido disminuyendo de frecuencia, en la Maternidad del Hospital Barros Luco. En un trabajo publicado por mí, en 1938⁵², se comprobaron las fracturas en el 17,3 % de los casos, mientras que, en los últimos años, en el 5,4 % de los casos.

El siguiente cuadro es demostrativo

Fractura de la clavícula derecha	2
Fractura del húmero derecho	1
Fractura del húmero izquierdo	1
Fractura de la columna cervical	2 fallecidos
Decolamiento de la epífisis inferior de la tibia derecha	1
Fractura del maxilar inferior	1

A veces la fractura es provocada por el obstetra, en forma intencional, ante el inminente peligro de asfixia del feto, como ha pasado en un caso ya anotado más arriba.

El *decolamiento de la epífisis inferior de la tibia* es un proceso francamente raro y yo no he podido encontrar caso alguno publicado en las revistas de pediatría.

Múltipara a término. Niño grande, hidroaminios, dilatación completa, cefálica alta, detención del trabajo. Versión interna. Champetier de Ribes.

Niño grande, de 5 kg. y 55 cm. de largo. Al examinar la extremidad inferior de la tibia derecha se tiene la sensación de crépito a nivel del cartílago de conjunción y movilidad anormal. Sin embargo, esto no obsta que se mantenga el diagnóstico de fractura de la tibia derecha, a nivel del cartílago de conjunción.

Comentario: Este caso fué observado por mí a principios de 1941 y, en aquel entonces, yo desconocía el cuadro traumatológico que recibe el nombre de decolamiento epifisiario. Ahora, el cuadro clínico se explica porque habiendo signos claros de fractura, la radiografía resultó completamente normal.

El decolamiento de la epífisis superior del húmero no es tan raro y una observación, bien descripta, la tenemos en el caso de Caritat y Peluffo⁵³. Según estos autores, esta afección constituye una variedad traumatológica que nadie pone en duda y que tiene su lugar reservado en

los tratados de la especialidad. El decolamiento da el cuadro de una parálisis dolorosa, hay dolor en la raíz del miembro en las tentativas de movilización y a la palpación de la epífisis.

Radiografía Al nacer, no hay núcleo de osificación de la epífisis, ésta es, por consecuencia, completamente cartilaginosa e invisible, por ser permeable a los rayos X. Al noveno día puede verse un anillo de reacción perióstica que asienta a nivel de la metafisis y que es el testigo del decolamiento. De esta manera, se puede hacer el diagnóstico retrospectivo de la verdadera etiología de este caso de síndrome de parálisis obstétrica. La producción callosa, que engloba la epífisis, es casi patognomónica del decolamiento.

Respecto al fémur, R. Pfeiffer³⁴, nos dice que la separación traumática de la epífisis superior del fémur es muy poco frecuente. Da a conocer algunos casos de la literatura y agrega tres más de su colección, con estudio clínico y radiológico. Afirma que es posible obtener una buena reducción por una mayor separación de los fragmentos, en un comienzo, con el objeto de prevenir una coxa vara traumática.

Garrahan³⁵, observó un interesante caso de desprendimiento epifisiario de la extremidad superior del húmero, producido por maniobras en un parto laborioso versión y forceps ("cabeza última") La región deltoidea derecha estaba muy tumefacta, de un color rosado violáceo, el brazo en adducción y el antebrazo flexionado y en pronación. La radiografía evidenció el desprendimiento epifisiario. El Dr. Rivarola practicó la intervención quirúrgica afrontamiento de los extremos óseos y sutura, con catgut, de la cabeza del húmero con la diáfisis luxada. La marcha ulterior fué favorable.

Mortalidad Ahora, nos resta decir algunas palabras sobre los niños que fallecieron, como consecuencia de la versión interna.

Maniobra efectuada en niños muertos antes de la intervención	3
Fallecen durante la evolución de la maniobra	4
Fallecen antes de los 60 minutos de haber nacido	7
Fallecen antes de las 24 horas	3
Fallecen después de las 24 horas	3
Total	20

De 148 versiones internas fallecen 20 niños, lo que da un 13,5 % de mortalidad. Pero, si descontamos, como es de justicia, los niños que ya estaban muertos en el útero, antes de la intervención, tenemos que el porcentaje real es únicamente de un 11,4 %.

Ahora, si comparamos esta cifra con la obtenida en 1938, tenemos que el progreso ha sido enorme, puesto que, en aquella época, la mortalidad fué de un 39,1 % en los niños que sufrieron una versión interna.

Este porcentaje de mortalidad disminuye aún más si eliminamos

los fallecidos por causas ajenas a la intervención obstétrica. Precisamente si eliminamos los 3 recién nacidos muertos antes de la intervención obstétrica, comprobamos que la causa precisa de muerte ha sido la siguiente

Muerte por asfixia	8 casos
Hemorragia intracraneana	1 „
Bronconeumonía	1 „
Fractura de la columna cervical	2 „
Debilidad congénita	4 „
No se practicó la autopsia	4 „

La causa principal de muerte es la asfixia, que tiene, a veces, relación con una circular del cuello que provoca la muerte por estrangulación.

Múltipara a término, cefálica alta, sufrimiento fetal intenso, dilatación 4 cm. Se hace dilatación rápida y, a continuación, versión interna. Nace un niño muerto con una circular muy apretada al cuello.

Anota el obstetra "a pesar de estar indicada, en estas condiciones, una cesárea, la intensidad del sufrimiento fetal y el retraso con que se logra obtener el pabellón de operaciones, nos decide a no exponer a la madre a una intervención peligrosa para salvar a un niño que estimábamos ya asfixiado en el útero"

La mayoría de los niños mueren durante o inmediatamente después de la intervención.

De todo lo dicho, cabe recalcar lo que en un principio he afirmado, es decir, que la versión interna encierra un evidente peligro para el feto y que requiere, más que cualquiera otra maniobra, una indicación formal y una gran destreza operatoria de parte del obstetra.

LA APLICACION DE FORCEPS

La aplicación de forceps es la más importante, numéricamente, de los diversos procedimientos empleados durante el parto y debe considerarse como una maniobra que puede poner en peligro tanto a la madre como al niño.

Según Plass ⁵⁶, las dificultades y peligros del procedimiento pueden restarse si se toman los siguientes principios generales

- 1º Pensar que no se trata de una intervención inofensiva,
- 2º Tomar muy en consideración las condiciones formales para la aplicación de forceps,
- 3º Considerar que el éxito de una maniobra depende, no tanto del instrumento empleado como de la mano que actúa,
- 4º Emplear tracciones intermitentes que simulen el proceso expulsivo normal,
- 5º No olvidarse que los forceps altos, que son los que producen los mayores trastornos, sólo por excepción, son necesarios.

Insiste, además, este autor americano que las dificultades en el parto por aplicación de forceps, se deben a que el médico no ha llenado las condiciones clásicas requeridas para una buena aplicación del instrumento, a saber

- a) El cuello debe estar ampliamente dilatado o debe ser fácilmente dilatable,
- b) No debe haber desproporción entre la cabeza y la pelvis;
- c) La posición de la cabeza debe ser perfectamente conocida, para que las hojas puedan ser aplicadas en diámetro biparietal y así efectuar la rotación en una dirección apropiada,
- d) Las membranas deben estar rotas.

Finalmente, después de una serie de considerandos, Plass insiste en que las ventajas del forceps conciernen a la madre y, sólo en raras ocasiones, al niño. Es verdad que en las tres cuartas partes de los casos, la maniobra es empleada porque hay sufrimiento fetal, es decir, alteración en el ritmo cardíaco del niño. Con la idea que la compresión de la cabeza y la congestión de los vasos cerebrales producen una variación del ritmo cardíaco fetal, es de toda lógica pensar que una nueva compresión, por intermedio del forceps, no es necesaria. No es una buena razón creer que el forceps, en el curso del parto lento, disminuye el riesgo para el niño. Un parto médico rápido es bastante más peligroso, porque favorece la lesión intracraneana.

El presente trabajo se refiere a 170 aplicaciones de forceps, hechas casi todas, en niños de término. La proporción exacta es la siguiente

Niños de término	163 (95,8 %)
Prematuros	7 (4,2 „)

De ellos, el 61,7 % eran del sexo masculino, precisamente 105 varones, porcentaje que se aleja bastante de la proporción normal entre ambos sexos.

Casi todos los niños eran de tamaño normal, entre 49 y 51 cm. y sólo 18 presentaron un largo de 53 ó más cm.

Respecto al peso, tenemos el siguiente cuadro

De 2500 gr o menos	7 (4,2 %)
De 2501 a 3999 gr	151 (88,8 „)
De 4 kg. o más	12 (7 „)

El niño de mayor peso tenía 4770 gr y no presentó trastorno alguno mientras estuvo en el hospital.

Como es lógico pensarlo, la mayoría de las aplicaciones de forceps se efectuaron en madres primigestas, entre 20 y 29 años de edad.

Primíparas	138 (81,2 %)
Secundíparas	12 (7,1 „)
Múltiparas	20 (11,7 „)

La reacción de Wassermann resultó positiva en nueve de las 170 madres, lo que da un 5,2 %. De los hijos de estas madres, uno era prematuro y ocho de término, ninguno falleció.

Dilatación 6 cm., estacionaria. Sufrimiento fetal. Infección amniótica. Previa incisión radial del cuello en 4 partes, se procede a dilatar manualmente y se aplica forceps en O. I. I. A.

Nace un niño de 3030 gr y 50 cm. de largo con una herida en la región frontal.

R. de Wassermann (++) Hemorragia umbilical. Hemorragia mejilla derecha. Hemorragias múltiples.

Con el tratamiento específico, fué mejorando lentamente.

Por supuesto, el forceps se aplicó en los casos de presentación de vértices, pero hubo 5 casos de presentación de frente y uno de bregma. Uno de estos niños falleció.

Primípara de 23 años. Pelvis plana, sufrimiento fetal, dilatación 4 cm. Presentación de frente. Histerectomía arciforme transperitoneal extraperitoneal por artificio. Extracción de la cabeza del feto con una rama del forceps.

Niño teñido con meconio. Asfixia pálida. No se logra hacerlo respirar. Fallece a los 12 minutos.

La aplicación de forceps, en la gran mayoría de los casos, se hizo por dos causas fundamentales *expulsión prolongada y sufrimiento fetal*. También influyeron el agotamiento materno y la inercia uterina. Se intervino en una cardíaca y en un caso de luxación de la cadera.

Cuando hubo *eclampsia*, la maniobra obstétrica permitió salvar numerosas vidas. Trece son los casos de eclampsia, tres de los niños fallecidos, pero uno ya estaba muerto en la cavidad uterina antes de la aplicación del forceps.

Primípara a término. Eclampsia. Forceps en O. I. I. P. Se rota manualmente. Niño con asfixia azul. Líquido amniótico de mal olor. Falleció el niño a las diez horas.

Autopsia Niño del sexo femenino, de 3250 gr de peso, que respiró. Acentuada cianosis de la piel y parénquimas con zonas hemorrágicas en ambos pulmones e hígado. Hemorragia laminar intracraneana. Línea de calcificación provisional de los huesos largos, de aspecto normal.

Es opinión general que el *forceps alto* puede y debe ser evitado, por los trastornos que acarrea.

En 16 ocasiones se usó el forceps alto, lo que significa que en 9,4 % de los casos, los obstetras de la Maternidad consideraron necesario su empleo.

Las características de los niños que nacieron en estas condiciones, fueron las siguientes

Niños de término	15
Prematuros	1
Quedaron en condiciones normales	5
Circulares al cuello	3
Erosiones y heridas múltiples	6
Parálisis facial	1
Fractura de una clavícula	4
Hundimiento parietal	1
Deformación craneana	1
Fractura del maxilar inferior	1
Hemorragia intracraneana	2
Fallecidos	3

Veamos algunas observaciones

1ª Parto a término, sufrimiento fetal intenso. Forceps alto, a nivel del segundo paralelo, en O. I. D. T. Al nacer presentaba el cuadro de la turri-
cefalia. Dos días después, el aspecto del cráneo era normal.

2ª Sufrimiento fetal intenso, período expulsivo prolongado. Forceps en O. I. I T entre el primero y el segundo paralelo. Descenso fácil de la cabeza. Retención de los hombros, por lo que hay que traccionar con alguna violencia.

Nace un niño de 4700 gr y 53,5 cm. de largo con una fractura de la clavícula derecha comprobada radiográficamente. A los 11 días, ya estaba formado el callo óseo.

Este niño fué presentado a una reunión clínica de la Maternidad y el médico que intervino se expresó de la siguiente manera "No puedo explicarme el mecanismo de la fractura de la clavícula. La rotación a la izquierda no dió resultado, al hacer al revés, bajó el brazo. El forceps mismo, el instrumento, no pudo haberlo producido, porque en ningún momento estuvo en contacto con la clavícula derecha. Cuando se produce una retracción del cuello o del anillo de Bandl, el obstetra está desarmado y tiene que actuar, muchas veces, con la mayor violencia. Cuando no hay seguridad de sacar el niño en buenas condiciones, el médico tiene, a su haber, la intervención quirúrgica, que es la cesárea.

3ª Inercia uterina por expulsión prolongada. Sufrimiento fetal. Forceps en el estrecho superior en D. T

Hundimiento parietal derecho. Al quinto día, estado general grave. Temperatura inguinal 39°, color pálido terroso, ojos hundidos. Lengua roja y seca. Bazo se alcanza al palpar Ligera deshidratación. Al sexto día, estado general gravísimo, cianosis de los labios y de los dedos. Deshidratación marcada, tonos cardíacos lentos. Falleció al séptimo día.

En la autopsia se comprobó una hemorragia intracraneana.

A veces se intenta la aplicación del forceps en el estrecho superior, pero el resultado es un fracaso, no queda, entonces, sino la posibilidad de otra maniobra obstétrica que dé mayores garantías de éxito. Un ejemplo lo tenemos en el caso siguiente:

Madre de 30 años, primípara, con reacción Wassermann () Presentación de frente.

Niño de término. Se intenta con forceps en el estrecho superior, sin resultado. Se hace entonces una versión interna. Se produce un pequeño edema del labio superior. Céfalohematoma parietal izquierdo.

Entre las complicaciones que se suelen observar, cuando hay aplicación de forceps, hay que considerar la circular al cuello, la parálisis facial, la parálisis braquial, las fracturas de la clavícula, el céfalohematoma, el hundimiento de uno o más huesos craneanos, el hematoma del cuero cabelludo y la asfixia.

Circular al cuello Una complicación común, que pone en peligro la vida del infante y que obliga al partero a actuar con rapidez, es la circular al cuello. Se comprobó en 18 de los niños que nacieron con ayuda del forceps, falleciendo uno de ellos.

Parálisis facial y braquial Tenemos dos casos de parálisis braquial y 3, de parálisis facial. Mejoraron rápidamente.

La parálisis facial (Garrahan⁶⁷) obstétrica, es casi exclusivamente la consecuencia de una compresión por las ramas del forceps. Es generalmente unilateral y se reconoce, sobre todo, cuando el niño llora. Durante el llanto, todo un lado de la cara queda inmóvil, mientras los músculos del otro lado se contraen normalmente dando lugar a una disimetría facial bien característica.

Cuando el niño está en reposo, el aspecto cambia y el diagnóstico de parálisis se hace bastante difícil. Sólo se nota que los párpados del lado enfermo no se cierran bien. Lo común es que se encuentre, junto con la parálisis, una lesión marcada de la piel en la región correspondiente.

El pronóstico es casi siempre benigno. Al cabo de algunos días y aún horas, la parálisis va desapareciendo gradualmente, sin dejar secuelas. Por excepción, el proceso va más allá de 1 ó 2 meses.

El tratamiento consiste en supervigilar el ojo que queda abierto, a fin de evitar una infección.

Fracturas Cuatro son los casos de fractura de la clavícula derecha y todos en relación con forceps altos. Los niños eran de término y de un peso superior a lo normal. Vale la pena mencionar el tratamiento, que es de lo más simple: una tela adhesiva, ancha, dirigida desde la quinta costilla, paralela a la columna vertebral, hasta la parte interna del seno. Otra tela, del mismo ancho, cruza perpendicularmente la primera e inmoviliza el húmero correspondiente.

La mejoría, en estos casos, es muy rápida y, generalmente, a los quince días el callo óseo está perfectamente formado.

En un caso, se produjo una fractura del maxilar inferior y la hospitalización, en un Servicio Ortopédico, se hizo indispensable.

Asfixia: De los 10 niños que nacieron en franco estado asfíctico, tres presentaron una circular apretada al cuello. En 3 casos había el antecedente de eclampsia materna. Tres niños fallecieron, dos, eran hijos de

madres eclámpicas y en la autopsia se comprobó una hemorragia intracraneana.

Nueve niños eran de término y uno, prematuro.

Madre eclámpica, sufrimiento fetal, dilatación 4 cm. Dilatación manual. Versión interna. Detención de la cabeza por retracción del cuello. Forceps. Asfixia pálida. Muerte.

Autopsia Zona de infiltración sanguínea de la piamadre en correspondencia de la base y borde superior del hemisferio cerebral derecho. Pequeños hematomas parietales y región occipital. Línea de calcificación de los huesos largos, de aspecto normal.

Hemorragia intracraneana.

Céfalohematoma Esta complicación que consiste en un derrame sanguíneo entre el periostio y el hueso, sólo se comprobó en tres casos y su localización ha sido a nivel del ángulo pósterosuperior del parietal derecho. Esta situación es perfectamente lógica, ya que el parietal es un hueso curvo y el ángulo es el que más se endereza, precisamente cuando ésta es la zona que todavía no se ha osificado.

Hundimiento de un hueso craneano Las lesiones craneanas, según Digonnet⁵⁸, pertenecen a tres variedades

- 1º Hundimiento en "lámina de celuloide",
- 2º Hundimiento por fractura sin herida de los tegumentos,
- 3º Hundimiento con heridas del cuero cabelludo, verdadera fractura expuesta.

Se localiza, con mayor frecuencia, en el hueso frontal, por aplicación de forceps. El parietal se comprometería cuando hay una extracción de nalgas.

Hay que dejar bien sentado que los hundimientos craneanos no tienen tendencia alguna a reducirse espontáneamente y, por lo tanto, esperar la curación, sin la intervención quirúrgica, es pura ilusión.

Si el niño sobrevive, continúa Digonnet, la deformación se atenúa, pero persiste un gran peligro para el futuro, ya que la compresión permanente de los centros encefálicos significa la degeneración de las células piramidales. Insiste Digonnet que se va a formar un tejido cicatricial y las alteraciones nerviosas paralíticas o las convulsiones serán la consecuencia. Todo esto demuestra la necesidad de intervenir precozmente, antes que la compresión produzca la atrofia de las células nerviosas.

Digonnet expone la forma como debe ser hecha la intervención incisión arciforme de concavidad inferior. Estando desnudo el hueso del cráneo, se actúa de manera variable, según el tipo del hundimiento o según su sitio. De todas maneras, el orificio de la trepanación se hace en pleno centro del hundimiento, cuando el hueso es suficientemente resistente o en la periferia, cuando la resistencia ósea es muy débil. En seguida, con movimientos de palanca se va enderezando la región hundida.

Por supuesto, el pronóstico es variable y está condicionado por la importancia de las lesiones asociadas.

Afirma Dignonnet que el compromiso de los parietales se produce cuando hay una extracción de nalgas.

Los tres niños que he visto, eran de término, uno de ellos de 4.170 gr., precisamente el que falleció. La autopsia demostró la existencia de una hemorragia intracraneana, se trataba de un forceps en el estrecho superior

Del segundo niño, hay los siguientes antecedentes vértice, período

de expulsión prolongado, forceps en O. I. D. A., a nivel del tercer paralelo. Niño de 3.180 gr., 50 cm. de largo. Hundimiento parietal derecho, fué operado por el Dr Urrutia, del Hospital Arriarán, y quedó en buenas condiciones.

El tercer niño dió bastante que hacer

Período expulsivo prolongado (4 horas), sufrimiento fetal, presentación cefálica, O. I. I. T., ligero hundimiento parietal izquierdo. Niño del sexo femenino, de 2.920 gr y 52 cm. de largo.

Al tercer día, decaída, pálida. Al quinto día, baja marcada de peso, estado general grave, muy pálida, deshidra-



Hundimiento frontoparietal izquierdo

tada, temperatura rectal, 37° Nada pulmonar, cardíaco ni faríngeo. Tonus muscular normal.

Operada por el Dr Rodríguez, es dada de alta, en buenas condiciones, a los 15 días.

Mortalidad Wetterdal⁵⁹, analiza los efectos inmediatos y tardíos de los varios tipos de forceps. Hace una comparación entre mil partos espontáneos y dos mil aplicaciones de forceps. En los partos espontáneos, la mortalidad infantil fué de 2.6 %, mientras que en los forceps bajos, con indicaciones precisas, 7.2 %, en los forceps medios, 14.4 % y en los forceps altos, 30.8 %

También recalca Weterdal el gran riesgo de aparición de defectos mentales en niños nacidos en forceps medios y altos.

De los 170 niños que sufrieron una aplicación de forceps, 16 fallecieron, lo que da un 9.4 %, pero, desde ya hay que dejar bien en claro que, en cierto número de casos, la muerte nada tuvo que ver con esta maniobra obstétrica, como se podrá comprobar en el cuadro siguiente:

Núm.	Madre	Niño	Sexo	Peso	Indicaciones	Muerte	Causa de muerte
1	P	Prem	Ms	2 190	Sufr. fetal. Perm. en trabajo de parto. Fp. entre 2º y 3er paralelos.	11º día	Ictericia grave.
2	M	Prem	Ms	2 200	Eclampsia. Placenta previa. Niño muerto.	In útero	No se hizo autopsia.
3	M	Prem.	F	2 050	Infección ovular. ¿Niño muerto?	8º día	Cuadro clínico de hemorragia intracraneana. No se hizo autopsia.
4	P	Prem	Ms	2 270	Sufrimiento fetal. Forceps alto.	5º día	Hemorragia intracraneana.
5	P	T	F	3 270	Eclampsia. Líquido amniótico de mal olor.	12 horas	Hemorragia laminar intracraneana.
6	P	T	Ms	4 000	Sufrimiento fetal intenso.	5 minutos	Niño del Pensionado. No pudo hacer autopsia.
7	M	T	Ms	3.800	Detención del parto en período expulsivo.	24 horas	Hemorragia cerebral.
8	S	T	F	2 750	Sufr. fetal. Inercia uterina. Forceps en el estrecho superior.	17º día	Peritonitis fibrinopurulenta generalizada por erisipela de la pared abdominal.
9	P	T	F	3 480	Infección ovular. Período expulsivo prolongado. Atonía uterina.	5º día	Hemorragia intracraneana.
10	P	T	Ms	2 960	Eclampsia. Sufrimiento fetal.	Al nacer	Hemorragia intracraneana.
11	M	T	Ms	4 170	Sufr. fetal. Inercia uterina. Forceps en el estrecho superior.	7º día	Hemorragia intracraneana. Hundimiento parietal derecho.
12	P	T	Ms	3 580	Período expulsivo prolongado. Sufrimiento fetal.	3er. día	Bronconeumonía bilateral.
13	P	T	Ms	2 180	Período expulsivo prolongado. Sufr. fetal.	5 minutos	Gran hematoma parietal y occipital. Masa encefálica y membranas meníngeas sin alteraciones macroscópicas.
14	P	T	F	3 100	Eclampsia.	8º día	Cuadro clínico de hemorragia intracraneana. Sin autopsia.
15	P	T	F	3 300	Período expulsivo prolongado.	8º día	Sépticohemia. Céfalohematoma temporal.
16	P	T	Ms	3 320	Cesárea. Extracción de la cabeza con una rama del forceps.	12 minutos	Muerte por asfixia.

P, primípara, M, múltipara; S, secundípara, Prem., prematuro; T, término; Ms., masculino; F, femenino; Sufr., sufrimiento; Fp., forceps

De los 7 niños prematuros que nacieron con ayuda del forceps, 4 fallecieron, porcentaje elevado que habla claramente de la necesidad de evitar, en lo posible, esta maniobra en los casos de prematuridad.

Otro detalle que vale la pena mencionar es que de 15 hijos de múltiparas, 4 fallecieron, lo que da un 26,6 % de mortalidad. Por supuesto, este escaso número de niños no permite llegar a una conclusión definitiva, máxime cuando uno de ellos ya había muerto en el útero, antes de la aplicación del forceps y, en otro caso, ya existía el antecedente de infección ovular.

De acuerdo con la regla general que dice que mueren más varones que hembras, vemos que de 16 recién nacidos, 10 eran del sexo masculino.

De los antecedentes que motivaron la aplicación de forceps, resalta la importancia de la eclampsia materna, que se comprobó en 4 casos. Por otra parte, tenemos el antecedente de forceps alto en 3 ocasiones, lo que demuestra que la muerte del niño es fácil que se produzca cuando el partero hace el diagnóstico de cabeza localizada en la parte alta de la excavación y subestima las dificultades de la extracción.

Uno sólo de los niños ya estaba muerto en el útero antes de la extracción por intermedio del forceps, la gran mayoría tuvo un desenlace fatal después del quintodía.

La causa directa, precisa, de muerte del feto ha sido el forceps en 9 casos. En dos niños, cabe la duda, aunque el cuadro clínico era típico de hemorragia intracraneana, porque no se pudo efectuar la autopsia.

En tres casos, la muerte nada tuvo que ver con el instrumento obstétrico, ya que la autopsia comprobó, en uno de ellos, una peritonitis fibrinopurulenta generalizada, en otro, una bronconeumonía bilateral y, en el tercero, una sépticopioemia. En un caso, la muerte fué por asfixia. En todos los demás, la Anatomía Patológica demostró la existencia de una hemorragia intracraneana.

Serbin, citado por Gillespie, ha explicado satisfactoriamente la preponderancia de la hemorragia cerebral por aplicación de forceps.

A su vez, Chase, también citado por Gillespie, ha notado que en los prematuros la hemorragia intracraneana es más común que en los niños de término; esto es debido, en parte, a la inmadurez de las fibras del septum dural. En esta época de la vida, los vasos sanguíneos son delicados, hay abundancia de espacios linfáticos y la tienda del cerebelo contiene pocas fibras colágenas o fibrillas elásticas. Este autor también está de acuerdo en que el traumatismo tiene un lugar principal entre las causas de muerte fetal.

Peterman⁶⁰, asegura que el 40 a 65 % de las muertes de los recién nacidos se deben a un tratamiento obstétrico y que el 50 % de las muertes de los prematuros son la consecuencia de hemorragias intracraneanas.

Lo interesante es que Liebe⁶¹, considera que los prematuros no son particularmente las víctimas de las hemorragias cerebrales, pero sí ase-

gura que algunas enfermedades neurológicas (atetosis, movimientos anormales de la cara, hemiplejía espástica infantil, alteraciones del tonus muscular, etc.), generalmente tienen relación con hemorragias debidas al traumatismo del parto.

Gazitúa ⁶², director de la Escuela de Obstetricia y Puericultura de Santiago, hace un estudio estadístico, basado en 36.904 partos y dice que la hemorragia meníngea representa un 15 % en las causas de muerte, las que se elevan al 9 % de mortalidad referida al número total de nacimientos. Estudia las causas que facilitan la producción de la hemorragia, dividiéndolas en 10 grupos, en las cuales se destacan el parto espontáneo (21 %), parto operatorio (20 %), siendo muy bajo el porcentaje de hemorragias intracraneanas inculpables a condiciones particulares de niño (0.67 %). El autor llega a la conclusión que más del 77 % de los niños que sufren esta enfermedad sucumben a la misma y que el 23 % que sobrevive, sufre de trastornos cerebrales variados, en la mayoría de los casos.

En realidad, podría multiplicar los ejemplos y las opiniones de numerosos autores que han estudiado esta materia, pero ello sería rebasar los límites que yo me he trazado al iniciar este trabajo y prefiero, por lo tanto, poner punto final.

RESUMEN

Este trabajo tiene por objeto demostrar el efecto de la asfixia sobre el recién nacido y los trastornos que sufren los niños que nacieron con la ayuda de una maniobra obstétrica.

Entre el 1º de enero de 1940 y el 31 de mayo de 1942 nacieron, en la Maternidad del Hospital Barros Luco 4706 niños, de los cuales 4142 eran de término, lo que da un 88,01 %, prematuros, 564, lo que representa un 11,99 % del total. De estos niños, 260 fallecieron, lo que da un coeficiente de mortalidad de 5,2 %, nacieron muertos o fallecieron antes de las 24 horas, 170 niños, lo que quiere decir que en el 63,5 % de los niños que fallecieron en la Maternidad, el Pediatra tuvo una intervención muy limitada.

85 niños nacieron con *asfixia*, por lo menos mediana, y estaban clasificados de la siguiente manera

Niños de término	75 (88,24 %)
Prematuros	10 (11,76 „)
Varones	51 (60 „)
Hembras	34 (40 „)
Fallecidos	29 (34,1 „)

La maniobra obstétrica influyó, sin discusión alguna, en el mayor porcentaje de las asfixias y así tenemos que en el 11,4 % de los niños que sufrieron una versión interna hubo asfixia franca, lo mismo en el 10,3 % de las cesáreas y en el 5,8 % de las aplicaciones de forceps.

La eclampsia materna favorece la asfixia neonatorum y representa un factor de importancia en la mayor mortalidad del recién nacido.

Respecto a la analgesia y a la anestesia del parto y su efecto sobre el recién nacido, no puedo dar una opinión concreta, porque en la Maternidad

del Hospital Barros Luco se emplearon estos elementos, con excepción del éter, sólo en casos muy determinados.

De los 85 infantes, 29 fallecieron, lo que da un 34,1 % de mortalidad, de ellos, 18 presentaron el cuadro de la asfixia azul, 10, de la asfixia blanca y uno no estaba especificado. Precisamente, dejó de existir el 34,6 % de los niños con asfixia azul y el 43,4 % de los niños con asfixia blanca, lo que demuestra que la clasificación de las asfixias en estos dos tipos no tiene razón de ser, puesto que la mortalidad es muy semejante en ambos.

El cuadro siguiente permite formarse una idea de las características observadas en los niños nacidos por *cesárea abdominal*

Nacieron por vía abdominal al número total de niños	97	2 % en relación
Varones	45	(46,4 %)
Hembras	52	(53,6 „)
Niños de término	83	(85,6 „)
Prematuros	14	(14,4 „)
Niños grandes (peso superior a 4 kg.)	4	
Presentación de vértice	84	(86,5 „)
Presentación de frente	2	
Presentación de cara	2	
Nalgas	3	
Tronco	6	
Asfixia	10	
Cesárea, previo intento de versión	4	
Cesárea, extracción del niño por versión	3	
Cesárea, extracción del niño por intermedio del forceps	6	
Fallecidos	18	(18,5 „)

Llama la atención el elevado número de niños prematuros por esta vía anormal. Los factores que obligaron a la intervención quirúrgica, aún sabiéndose que se trataba de un parto prematuro, fueron, principalmente, la eclampsia, la placenta previa, el desprendimiento prematuro de la placenta, la presentación de frente y la estrechez pelviana. De los 14 prematuros, 6 fallecieron. En 18 casos se produjo la muerte del feto, lo que da un 18,5 %, sin embargo, si se eliminan, como es lógico, aquellos que fallecieron por causas ajenas a la intervención quirúrgica, el porcentaje de mortalidad baja considerablemente. Actuaron como factores predisponentes, la prematuridad, la lúes y la eclampsia materna. En un niño se comprobó una sépticopioemia, y en otro, una congestión pulmonar. En la mayoría de los casos, la muerte ha sido por asfixia.

La *versión interna*, maniobra difícil y peligrosa, tanto para la madre como para el feto, que exige por una parte, condiciones favorables para su realización y, por otra parte, una gran habilidad operatoria de parte del obstetra, ha sido realizada en 148 casos. De ellos, 77 eran del sexo masculino (52 %). El 14,3 % de los niños tenían un peso inferior a 2500 gr. Al revés de lo que ha pasado con la cesárea abdominal, la versión interna tuvo una indicación en un número bastante elevado de niños con un peso de 4 kg. o más, precisamente en 24 infantes.

La presentación de tronco, indicación absoluta de la versión interna, fué comprobada en 28 niños, es decir, en el 20,8 % de los casos.

Diagnosticada una presentación cefálica, la intervención se hizo nece-

saría en la mayoría de los casos, por la existencia del siguiente cuadro clínico: múltipara a término, cefálica alta, sufrimiento fetal, dilatación completa y membranas rotas.

La presentación del cordón, la eclampsia, la presentación de un miembro y la placenta previa, fueron otros tantos factores que obligaron a una rápida intervención.

Complicaciones, no muy raras, de la versión interna, fueron la parálisis braquial, las fracturas, las hemorragias intracraneanas y las asfixias. Entre las fracturas, hubo una del maxilar inferior, dos, de la columna cervical y, en una ocasión, se evidenció el decolamiento de la epífisis inferior de la tibia, proceso extraordinariamente raro.

Fallecieron 20 niños, lo que da un 13,5 % de mortalidad, eliminados los niños que ya estaban muertos en el útero, antes de la intervención, el porcentaje real viene a ser de 11,4 %. La causa principal de muerte fué la asfixia.

La aplicación de *forceps*, la más importante, numéricamente, de los diversos procedimientos empleados durante el parto, tuvo su razón de ser en 170 casos. Es opinión general que el *forceps* alto puede y debe ser evitado, por los trastornos que acarrea. En 16 ocasiones se usó el *forceps* alto, es decir, en el 9,4 % de todos los casos de aplicación de *forceps*. Las características de los niños que nacieron en estas condiciones, fueron las siguientes

Niños de término	15
Prematuros	1
Quedaron en condiciones normales	5
Circulares al cuello	3
Erosiones y heridas múltiples	6
Parálisis facial	1
Fractura de una clavícula	4
Hundimiento parietal	1
Deformación craneana	1
Fractura del maxilar inferior	1
Hemorragia intracraneana	2
Fallecidos	3

Entre las complicaciones que se observaron, cuando hubo aplicación de *forceps*, hay que considerar la circular al cuello, la parálisis facial, la parálisis braquial, las fracturas de las clavículas, el céfalo hematoma, el hundimiento de uno o más huesos craneanos, el hematoma del cuero cabelludo y la asfixia. De los 170 niños que nacieron con la ayuda del *forceps*, 16 fallecieron, lo que da un 9,4 % de mortalidad.

La acusación directa, precisa, de muerte ha sido el *forceps* en 9 casos; en dos niños cabe la duda, aunque el cuadro clínico era típico de hemorragia intracraneana, porque no se pudo efectuar la autopsia. En 3 casos, la muerte nada tuvo que ver con el instrumento obstétrico, ya que la autopsia comprobó en ellos una peritonitis fibrinopurulenta generalizada, una bronconeumonía bilateral y una sépticopioemia, respectivamente.

En un caso, la muerte fué por asfixia, en todos los demás, una hemorragia intracraneana.

CONCLUSIONES

1º Entre el 1º de enero de 1940 y el 31 de mayo de 1942, la mortalidad infantil en la Maternidad del Hospital Barros Luco, fué de un 5,2 %

De los niños que fallecieron, 170 nacieron muertos o dejaron de existir antes de las 24 horas, es decir, un 63,5 % de los casos.

2º En el 11,4 % de los niños que sufrieron una versión interna hubo asfixia franca, lo mismo en el 10,3 % de las cesáreas y en el 5,8 % de las aplicaciones de forceps.

De los 85 niños que nacieron con asfixia, 29 fallecieron, lo que da un 34,1 % de mortalidad.

3º Nacieron por cesárea abdominal, 97 niños, lo que da un 2 %, en relación al número total de niños observados. De los 97 niños, 14 eran prematuros. La mortalidad de los niños nacidos por esta vía anormal fué de un 18,5 %. Los factores que más influyeron fueron la prematuridad, la eclampsia materna y las maniobras obstétricas combinadas con la cesárea.

4º La versión interna fué realizada en 148 casos, de los cuales 24 tenían un peso superior a 4000 gr. El índice de letalidad fué de 11,4 % y la causa principal de muerte, la asfixia.

Complicaciones comunes en el curso de la versión interna fueron las parálisis braquiales, las fracturas, las hemorragias intracraneanas y las asfixias.

5º La aplicación de forceps, la más importante, numéricamente, de los diversos procedimientos empleados durante el parto, se hizo en 170 casos. De estos niños, fallecieron 16, lo que da un 9,4 % de mortalidad, pero, en realidad, esta maniobra obstétrica fué la causa directa, precisa, de muerte sólo en 9 casos.

Mientras en la versión interna la muerte, en la mayoría de los casos, se produjo por asfixia, en la aplicación de forceps, la causa principal fué la hemorragia intracraneana.

El forceps alto demostró ser maniobra peligrosa, puesto que, fuera de acarrear la muerte del niño en el 18,7 % de los casos, favoreció las erosiones y heridas múltiples, las parálisis faciales, las fracturas y el hundimiento de uno o más huesos craneanos.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Eugenio Cienfuego. El problema médico y social de la asfixia del recién nacido. "Rev. Chil. de Ped.", abril 1944, a. XV, N° 4, 249-277.—2 J. del C. Acosta y L. de Ferro. Lesiones traumáticas del recién nacido durante el parto. "Rev. de Med. y Cir.", Barranquilla, Colombia, agosto 1940, t. V y VII, 8, 11-14.—3 Roberto Kohan. Los primeros ocho días del prematuro. "Med. Moderna", junio 1941, a. XIV N° 11.—4 Carlos Carreño. Prematuros y débiles congénitos. Ed. "El Ateneo".—5 Julio A. Bauzá. La asistencia del niño prematuro en la División Primera Infancia del Consejo del Niño, de Montevideo, enero 1941, t. XII, 1, 9-32.—6 Rominger. Tratado de Pediatría. Ed. Labor, 1936, 18.—7 Luis Calvo Mackenna. La mortalidad infantil en Chile. "Rev. Chil. de Ped.", agosto 30, 412-421.—8 Arturo Scroggie. Mortalidad infantil en Chile. "Arch. del Hosp. R. del Río", junio 1932, 88-98.—9 Julio A. Bauzá. Importancia del factor ilegitimidad en la mortalidad infantil. "Arch. Urug. de Ped.", octubre 1940, 814.—10 L. V. Sotelo. Mortalidad infantil en Bolivia. "Bol. Inst. Intern. Am. de Prot. a la Infancia", julio 1939, 86.—11 Grassi. Care of and the morbidity and mortality rate for three hundred and fifty-one premature infants reared at home. "Pediatría", febrero 1940, 48, 90. (Resumen del "Am. J. Dis. of Child.", sept. 1941, 642).—12 Mario Mesequita, Alvaro Guimaraes y Borges Vieira. Pediatría práctica, mayo 1936, 74. Natimortalidade-mortalidade infantil e neonatal na cidade do S. Paulo.—13 Gaifami. La mortalidad obstétrica del recién nacido. IV Congreso de Nipología en Trieste. "Rev. Chil. de Ped.", dic. 1936, 231.—14 Rose. Algunos peligros en el primer mes de la vida "Post Graduate Med. J.", nov. 1940. (Resumen de la "Rev. Chil. de Ped.", julio 1941, 558).—15 E. Feer. Tratado de enfermedades de los niños, 1928, 84.—16 Armando de Arruda Sampaio. Mortalidad neonatal. "Ped. Práctica", enero 1944 v. X, fasc. I y II, 3-16.—17 Victor Grossi. Estado actual del problema de la mortalidad infantil. "Rev. Chil. de Ped.", abril 1937, 239-255.—18 Arturo Scroggie. Mortalidad infantil en Chile, "Arch. del Hosp. R. del Río", junio

- 1932, 88-98.—19 *Peterman*. Daños cerebrales en el parto. "North West Med.", agosto 1941 (Resumen de la "Rev. Chil. de Ped.", dic. 1941, 960).—20 *H Abramson*. Factores que influncian la mortalidad de los prematuros. "The Jour. of Pediat.", oct. 1941, v. 19, N° 4, 545-561.—21 *Raihä*. Acta Paed. 1940, 28:27. (Resumen del "Am. J. Dis. of Child.", abril 1943, 665).—22 *J Imfeld*. Premature death rate in the Clinic at Basle. "Ann. Paed.", 1941, 157:47. (Resumen del "Am. J. Dis. of Child.", junio 1943, 939).—23 *Dugald Bair y John Wyper*. High stillbirth and neonatal mortality. "Lancet", 29 nov. 1941, 2:657.—24 *Carl Joseph Fischer*. Causas de muerte del recién nacido. "Wien. Klin. Wschns.", 22 marzo 1935, 48:360. (Resumen del "Am. J. Dis. of Child.", junio 1936, 1432).—25 *T M Lamb*. Factors influencing the mortality rate of premature infants. "Brooklyn Hosp. J.", abril 1939, 1:69. (Resumen del "Am. J. Dis. of Child.", dic. 1939, 1307).—26 *Arvo Ylppö*. Early mortality of infants and hemorrhage of the brain. Orvoskepzes, mayo 1939, 29:427 (Resumen del "Am. J. Dis. of Child.", enero 1941, 193).—27 *James Beck*. Death in newborn and stillborn infants. "New England J. Méd.", marzo 30 1939, 220:558. (Resumen del "Am. J. Dis. of Child.", julio 1941, 182).—28 *Edith Potter*. Fetal and Neonatal deaths: a statistical analysis of two thousand autopsies. "Jour. of the Am. Med. Assoc.", sept. 21 1940, 115:996.—29 *Edith Potter y F L. Adair*. Factors Associated with fetal and neonatal deaths. "J. A. M. A.", abril 22 1939, 112:1459.—30 *Charles Mac Neill*. Death in the first month. "Lancet", mayo 1940, 1, 819.—31 *Luis Latorre Meléndez*. Memoria de Prueba, 1930. Contribución al estudio de la causa de muerte del recién nacido.—32 *Shirley W Wynne*. Mortalidad infantil en New York, "Am. J. Dis. of Child.", mayo 1933. (Resumen de la "Rev. Chil. de Ped.", agosto 1933, 385-388).—33 *James Gillespie*. Stillbirths. "Am. J. Dis. of Child.", julio 1932, 9-15.—34 *Hugo Ehrenfest*. The relation of birth trauma to neonatal mortality and infant morbidity. St. Louis. "Am. J. Dis. of Child.", febrero 1932, 426-430.—35 *Von Pfaundler*. Estudios sobre la muerte prematura, la proporción del sexo y la selección. "Asoc. Intern. de Ped. Prev.", 1936, v. VIII, N° 12. (Resumen de la "Rev. Chil. de Ped.", dic. 1936, 569).—36 *Enrique Sujoy*. La asfixia del recién nacido. "Arch. Arg. de Ped.", julio 1942, año XIII, t. XVIII, 17-47.—37 *Delio Aguilar*. Asfixia del recién nacido y su tratamiento. "Rev. Soc. de Ped. de La Plata", agosto 1942, 3:141.—38 *Samuel Dimitstein*. La morfina-sulfato de magnesio en el parto normal. "Memoria de Prueba" Stgo de Chile, 1939.—39 *Manuel Moreno*. La analgesia del Dr. Gwathmey en el parto normal. "Memoria de Prueba", Stgo. de Chile, 1936.—40 *Einer Jepsen*. Evipán sódico en Obstetricia. "Memoria de Prueba", Stgo. de Chile, 1935.—41 *G. O'Reilly Fernández*. Algunos casos de anestesia epidural en Obstetricia. "Memoria de Prueba", Stgo. de Chile, 1935.—42 *Héctor Mansilla Yevens*. Raquiánestesia en obstetricia operatoria. "Memoria de Prueba", Stgo. de Chile, 1935.—43 *Juan León*. Analgesia obstétrica. Ed. "El Ateneo", 1941 (Tesis de profesorado).—44 *J Ostrcil*. Intracardiac use of epinephrine in asphyxia palida neonatorum-Casp. lek cesk., abril 1937, 76:456 (Resumen del "Am. J. Dis. of Child.", oct. 1940, 951).—45 *W C. Keettel*. "Wisconsin M. J.", mayo 1942, 41:935. (Resumen del "Am. J. Dis. of Child.", N° 43) A study of 200 deaths associated with cesarean section 1934 to 1940 inclusive.—46 *J Gardiner*. "J. A. M. A.", 20 febrero 1932, 598-602.—47 *O. Brandeberg*. "Acta Paed", 1940, 27:403. (Resumen del "Am. J. Dis. of Child.", junio 1941, 1318).—48 *Brander*. Cerebral defect in children born by cesarean section. "Acta Paed", 1938, 23:145. (Resumen del "Am. J. Dis. of Child.", dic. 1939, 1337).—49 *Brindeau y Lantuejoul*. La versión. Ed. Vigot, 1937.—50 *García López*. Parálisis braquial tipo de Duchenne-Erb. "Arch. Med. Inf. de La Habana", julio-septiembre 1940, 176.—51 *H Grenet, Isaac Georges y Mlle. Ladet*. "Bull. de la Soc. de Ped. de Paris", 1937, 146. (Resumen de los "Arch. Arg. de Ped.", enero 1938, 174).—52 *Roberto Kohan*. La versión interna y el recién nacido. "Rev. Chil. de Ped.", julio 1938, 691-693.—53 *Caritata y Peluffo*. Decolamiento de la epífisis superior del húmero por traumatismo obstétrico. "Arch. Urug. de Ped.", dic. 1941, 785.—54 *R. Pfeiffer*. Separación traumática de la epífisis superior del fémur. "Beitr. z. Klin., Chir.", 1936, 164:18. (Resumen del "Am. J. Dis. of Child.", septiembre 1939, 609).—55 *Juan P Garrahan*. Medicina Infantil. 5° edic. Ed. "El Ateneo", 381.—56 y 57 *E. D. Plass*. The difficulties and dangers of forceps delivery. "The J. of the A. M. A." noviembre 26 1932, v. 90, N° 22, 1817-1820.—58 *Digonnet*. Enforcements craniens d'origine obstetricale. "Arch. Méd. des Enf.", 1939, 42:212.—59 *Wetterdal*. The prognosis for children delivered by forceps. "Acta Obst. y Gynec.", 1927, 6:349. (Resumen del "A. M. M.", noviembre 26 1932, 1819).—60 *Peterman*. Daños cerebrales en el parto. "Northwest Med.", agosto 1941 (Resumen de la "Rev. Chil. de Ped.", dic. 1941, 960).—61 *S. Liebe*. Diagnosis and prognosis of international hemorrhages occurring at birth. "Monat. J. Kinderh.", 1940, 83:1. (Resumen del "Am. J. Dis. of Child.", abril 1942, 793).—62 *Gazitua*. "Obst. y Ginec. Lat. Am.", 1943, 1:132. (Resumen del la "Rev. Arg. de Ped.", julio 1943, 73) Sobre las hemorragias intracraneanas del recién nacido.

Fisiología pediátrica aplicada a la clínica

Juan B. Dartiguelongue

1ª Edición. 294 páginas 17 x 24 cm.

Ediciones Journal

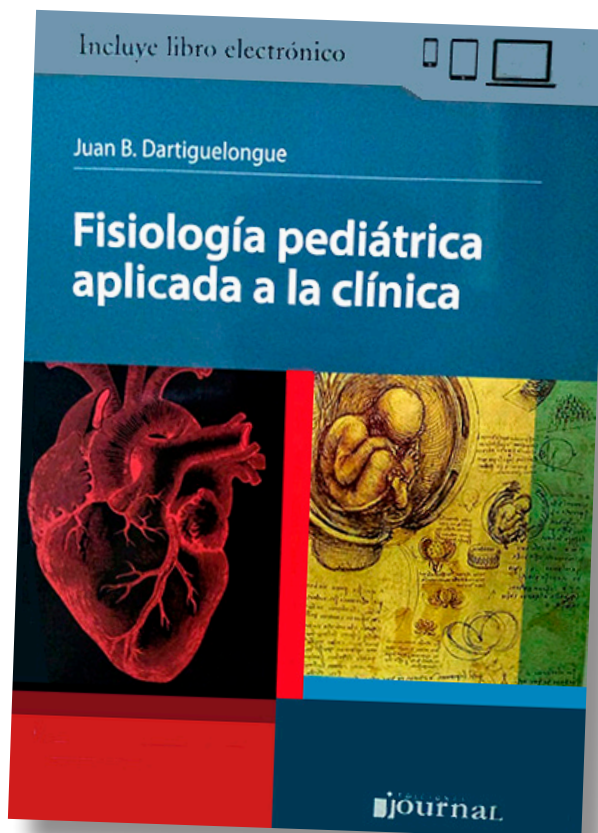
Buenos Aires

Este excelente libro, dirigido por el Dr. Juan B. Dartiguelongue es prácticamente el primero en abordar la fisiología desde antes del nacimiento, siguiendo las etapas del lactante, luego la infancia para llegar a la adolescencia. Habitualmente, la fisiología que se enseña en las universidades es de los adultos, y solo algunas incluyen un poco de la niñez. Son siete los temas que figuran, y en todos se agregan diversos anexos que son de suma utilidad.

El primero, comienza con la fisiología del neurodesarrollo. Realmente, este primer tema es entre los mejores que he leído en libros de pediatría. Lo que llama la atención es que señala la evolución del ser humano desde hace unos 4 millones, llegando hasta el *Homo sapiens* y luego la fisiología de los siguientes siglos hasta hoy. Entre varios otros aspectos, aborda la humanización del cerebro, el desarrollo prenatal, perinatal y postnatal, siguiendo en los posteriores, desde el primer año hasta desarrollo de la adolescencia. También se define el progreso de la comunicación hasta el lenguaje. Asimismo, la fisiopatología de los trastornos de la migración neuronal y del desarrollo cortical. Al final ponen tres anexos que son de suma utilidad.

Luego sigue la fisiología del crecimiento y desarrollo, también de mucha importancia. Se abordan muchos aspectos, desde el crecimiento prenatal hasta la infancia, la pubertad y el crecimiento en el desarrollo puberal. Se muestra la fisiopatología del crecimiento por alteraciones epigenéticas y varios aspectos más de la fisiología.

Posteriormente continúa con la fisiología cardiovascular, incluyendo todos los temas importantes del desarrollo, e incluso las cardiopatías congénitas más frecuentes. El cuarto muestra la fisiología respiratoria, comenzando con el desarrollo del pulmón en el feto y luego señalan muy adecuadamente la evolución en



los años siguientes. La fisiología renal, también sigue la línea que comienza con la fisiología de la vida prenatal extensamente, luego la adaptación después del nacimiento y lo sigue la maduración de la función renal que es algo de sumo interés e importancia. Creo que estos cinco primeros temas, son los de más importancia por diversos aspectos y asimismo, son de mayor frecuencia. No obstante, en los que siguen, también es muy necesario conocer la fisiología y la evolución, tanto en la hematopoyesis que es vital para la vida, y la fisiología digestiva que contiene varios puntos, desde el desarrollo de sistema gastrointestinal a varios como la digestión.

Felicito a todos los autores que escribieron este libro; realmente lo han hecho muy bien.

Dr. José M. Ceriani Cernadas

Síndrome de Zika congénito *Congenital Zika syndrome*

Dear Editor:

We read the publication on "Congenital Zika syndrome in Argentina: case series study" with a great interest.¹ Pastrana et al. concluded that *"The real impact of this disease is still uncertain, so it is necessary an adequate multidisciplinary monitoring of patients exposed to Zika virus to better understand the infection and its natural history"*.¹

We would like to share ideas on this issue. First, the clinical spectrum of phenotypic expression of Zika virus infection is wide.² In our setting, Southeast Asia, the infection is common but the infection is usually asymptomatic.³ The most common finding in case with congenital infection is asymptomatic non-pathological manifestation.³ The interesting consideration is whether there is an undiscovered underlying confounding factor in South America setting that might lead to overt clinical finding.

Estimado Editor:

Leímos la publicación sobre "Síndrome de Zika congénito en Argentina: estudio de series de casos" con gran interés.¹ Pastrana y col. llegó a la conclusión de que *"el impacto real de esta enfermedad aún es incierto, por lo que es necesario un monitoreo multidisciplinario adecuado de los pacientes expuestos al virus del Zika para comprender mejor la infección y su historia natural"*.¹

Nos gustaría compartir ideas sobre este tema. Primero, el espectro clínico de la expresión fenotípica de la infección por el virus del Zika es amplio.² En nuestro entorno, el sudeste asiático, la infección es común, pero la infección suele ser asintomática.³ El hallazgo más común en caso de infección congénita es la manifestación asintomática no patológica.³ La consideración interesante es si existe un factor de confusión subyacente no descubierto en el entorno de América del Sur que podría conducir a un hallazgo clínico manifiesto.

Beuy Joob^a, Viroj Wiwanitkit^b

a. Sanitation1 Medical Academic Center, Bangkok Thailand.

b. Dr DY Patil University, Pune, India.

Correspondencia: Beuy Joob:beuyjoob@hotmail.com

REFERENCES

1. Pastrana A, Albarracín M, Hoffmann M, Delturco G, et al. Síndrome de Zika congénito en la Argentina: presentación de dos casos clínicos. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(6):e635-9.
2. Joob B, Yasser F. Phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome: a comment on the usefulness of case report. *Case Study Case Rep*. 2017;7:2930.
3. Wiwanitkit S, Wiwanitkit V. Afebrile, asymptomatic and non-thrombocytopenic Zika virus infection: Don't miss it! *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(5):513.

En respuesta:

Síndrome de Zika congénito *Congenital Zika syndrome*

Estimado Editor:

Agradecemos la posibilidad de responder la carta enviada por los Dres. Beuy Joob y Viroj Wiwanitkit y poder intercambiar ideas acerca de esta patología.

En la conclusión de nuestro artículo expresamos que el real impacto de esta enfermedad es aún incierto por lo siguiente: en los niños con el fenotipo más severo del síndrome de Zika congénito (SZC) es más sencillo predecir cuál será su evolución, sin embargo no es así en aquellos con microcefalia posnatal y normocefalia. En estos últimos grupos, se suma la desventaja diagnóstica de que la ventana serológica es estrecha. Por otro lado, en relación a los niños que no desarrollaron SZC, pero si fueron expuestos prenatalmente al virus, no se puede determinar aún si presentarían o no complicaciones, por ejemplo trastornos del aprendizaje o esterilidad, entre otras. Es por eso que un seguimiento multidisciplinario permitiría pesquisar diferentes anomalías.¹

Se reconocen hasta el momento 2 linajes del virus del Zika (ZIKV): africano y el asiático. Este último tendría 2 subclases: asiático local y americano.²

La forma de transmisión es principalmente vectorial, pero se reportó que también puede transmitirse por vía sexual y vertical, situación no observada en otros flavivirus previo al brote epidémico de 2015 en Brasil.³

Las causas del SZC del ZIKV podrían clasificarse en factores virales y no virales. Dentro de los factores virales, se describieron mutaciones en el ARN viral que podrían favorecer la virulencia y la transmisibilidad del ZIKV. Por otro lado, los factores no virales estarían relacionados con las características de la población, la falta de inmunidad específica al ZIKV y el antecedente de infecciones previas por otros flavivirus,

y la inmunidad dependiente de anticuerpos que podría contribuir a severos fenotipos de la enfermedad.²

En Asia, la tasa de SZC reportada es por debajo de 4,5 %, es más baja que la reportada en América que varía de 5 al 13 %. A pesar de esta diferencia, este hallazgo sugeriría que el ZIKV endémico en Asia es también fetotrópico.⁴ Estudios experimentales en ratones demostraron que la cepa africana es más patógena que la asiática.⁵ Se podría hipotetizar entonces que todas las cepas pueden causar SZC. Serían necesarias más investigaciones que nos permitieran dilucidar con mayor exactitud cuáles son los factores que influyen en el desarrollo de SZC y otros trastornos neurológicos.

Dear Editor:

We appreciate the possibility of answering the letter sent by Drs. Beuy Joob and Viroj Wiwanitkit and to exchange ideas about this pathology.

In the conclusion of our article we express that the real impact of this disease is still uncertain because of the following: in children with the most severe phenotype of congenital Zika syndrome (CZS) it is easier to predict what its evolution will be; however it is not so in those with postnatal microcephaly and normocephaly.

In these last groups, the diagnostic difficulty is added because the serological window phase is narrow. On the other hand, in relation to children who did not develop CZS, but were exposed prenatally to the virus, it is not possible to determine whether or not they will present complications, for example learning disorders or sterility, among others. That is why a multidisciplinary follow-up would allow the detection of different anomalies.¹

So far, 2 Zika virus (ZIKV) lineages were recognized: African and Asian. The latter would have 2 subclasses: local Asian and American.²

The transmission is mainly vectorial, but it was reported that it can also be sexually and vertically transmitted, a situation not observed in other flaviviruses prior to the epidemic outbreak in 2015 in Brazil.³

The causes of CZS could be due to viral and non-viral factors. Within viral factors, mutations in viral RNA were described that could favor virulence and transmissibility of ZIKV. On the other hand, non-viral factors would be related to the characteristics of the population, the lack of specific immunity to ZIKV and the history of previous infections by other flaviviruses,

and antibody-dependent immunity that could contribute to severe disease phenotypes.²

In Asia, the reported CZS rate is below 4.5 %; it is lower than that reported in America, ranging from 5 to 13 %. Despite this difference, this finding would suggest that endemic ZIKV in Asia is also fetotrophic.⁴ Experimental studies in mice showed that the African strain is more pathogenic than the Asian one.⁵ It could be hypothesized then that all strains can cause CZS. More research would be necessary to allow us to elucidate more accurately what are the factors that influence the development of CZS and other neurological disorders.

Dra. Analía Pastrana,

Dr. Alberto Espeche

Hospital Público Materno Infantil de Salta.

Correspondencia:

Dra. Analía Pastrana: analia.pastrana@gmail.com

REFERENCIAS

1. Pastrana A, Albarracín M, Hoffmann M, Delturco G, et al. Síndrome de Zika congénito en la Argentina: presentación de dos casos clínicos. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(6):e635-9.
2. Liu ZY, Shi WF, Qin CF. The evolution of Zika virus from Asia to the Americas. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):131-9.
3. Mittal R, Nguyen D, Debs LH, Patel AP, et al. Zika Virus: An Emerging Global Health Threat. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:486.
4. Kuadkitkan A, Wikan N, Sornjai W, Smith D. Zika Virus microcephaly in Southeast Asia: A cause for concern? *J Infect Public Health*. 2019;13(1):11-5.
5. Rossi S, Ebel G, Shan C, Shi PY, Vasilakis N. Did Zika Virus mutate to cause severe outbreaks? *Trends Microbiol*. 2018;26(10):877-85.

Buenos Aires, 20 de febrero de 2020

Señor Editor Archivos Argentinos de Pediatría

Dr José María Ceriani Cernadas

Me dirijo a Usted, en mi carácter de Directora del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", a los efectos de enviarle la más sincera felicitación, en mi nombre y en el de esta casa, por los 90 años de la revista *Archivos Argentinos de Pediatría*.

"Archivos", en nuestra jerga, es una publicación de referencia para los pediatras argentinos valorada hoy en todo el mundo. Pediatras de nota de este Hospital de Niños la dirigieron en varios períodos, a los que usted nombra en su editorial.

Asimismo, deseo agradecerle el reconocimiento de la historia de la pediatría nacional que usted hizo al contar, muy

afectuosamente por cierto, la historia de la creación y los orígenes del Hospital de Niños de Buenos Aires, que fue, como usted refiere el primero de Latinoamérica, de la mano del Dr. Ricardo Gutiérrez, por su vocación de pediatra y el amor por la infancia desprotegida. “La primera publicación de pediatría fue la Revista del Hospital de Niños” fundada en 1897 por el Dr. Antonio Arraga, que era el Director del Hospital”, dice usted y se publica ininterrumpidamente desde entonces, agrego, para completar la historia. Aún conservamos ejemplares de los primeros números.

Por último, la pertenencia que nos da esta casa hace que, a pesar de la vida transcurrida, cada uno de nosotros podamos identificarnos como parte de su historia y reconocernos sin lugar y sin tiempo.

Un abrazo

María Cristina Galoppo

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”

¿Cuándo publicar un caso clínico en Genética? *Estimado editor*

Al investigar de un tema en particular, por estar al frente a un caso clínico peculiar, puede surgir en el investigador o su grupo de trabajo, la iniciativa de presentarlo para su revisión y posible publicación. Pero estar frente de una entidad infrecuente o inusual por sí sola, no debiera constituir el único motivo por el cual se desea presentar. Este escrito no se basará en la forma de escribir un caso clínico, sino debatirá las características inherentes que debe tener este tipo de artículo para que sea justificada su presentación.

La publicación de casos clínicos constituye una de las formas más antiguas existentes de comunicación científica en Medicina.¹ Aunque, tienen un nivel bajo de evidencia científica,² en comparación con los estudios prospectivos, aleatorizados y controlados, los casos clínicos no son confiables en la toma de decisiones en la práctica clínica,¹ sin embargo, pueden facilitar el aprendizaje continuo y ser fuente incluso de nuevas investigaciones.^{1,2}

Lo primero que debe realizarse es una revisión exhaustiva de la literatura y explorar las diversas variables que orienten como debe ser desarrollado el caso clínico en cuestión. Sin duda,

esta corresponde la parte más activa e importante, ya que por sí solo genera al autor conocimientos e ideas de cómo realizar la presentación. También pueden sugerir de forma importante datos e indicios novedosos que deben ser destacados y que promoverán su posterior publicación.

Documentar un nuevo hallazgo puede expandir el espectro fenotípico de una entidad en particular y esto conlleva a discutir las diversas causas etiopatogénicas que justifican esta nueva forma de presentación, o bien discutir las diferentes hipótesis que intervienen en esta nueva asociación. En otros casos, puede corresponder a un hallazgo fortuito y este debe ser igualmente aclarado.

Todo ello conlleva a que la evaluación médica sea completa e interdisciplinaria, que brindara sin duda una mejor atención médica al paciente e incluso a su grupo familiar. Por otra parte, se debe contar con los diferentes estudios de laboratorio, imágenes y genéticos necesarios para orientar el diagnóstico y a su vez descartar diferentes entidades similares. Referente a los resultados genéticos, además de su presentación, se debe explicar su significado, que aporte ofrece en el caso estudiado y aclarar si existen limitaciones. Toda esta información debe generar las discusiones y conclusiones necesarias que busquen incentivar futuros estudios y que a su vez sirva de referencia para otros estudios relacionados.

Referente a este punto en particular, y de especial interés en Genética, al presentar una nueva mutación en un gen ya conocido en la etiopatogenia de un síndrome, o incluso una mutación en un gen no descrito previamente en una entidad, se debe explicar la patogenicidad de la mutación descrita, con el objeto de establecer la correlación genotipo-fenotipo. Por otro lado, estos hallazgos deben ser descritos de manera que el Pediatra y otros especialistas interesados puedan comprender su significado. Con todo esto se busca discutir las medidas terapéuticas disponibles, y brindar un adecuado y oportuno asesoramiento genético.

Por otra parte, es necesario identificar la revista científica a publicar, este debe tener relación con la entidad estudiada o el hallazgo clínico o molecular que se desea destacar. Una elección acertada disminuye el riesgo de rechazo por parte de la revista, por no encontrarse el artículo entre sus principales líneas de investigación.

Todo esto es necesario para mostrar un trabajo atractivo, que estimule su lectura y genere de

forma proactiva la discusión del tema. Es por esto que el caso clínico sigue siendo un instrumento útil de divulgación científica, aunque sin duda cada vez será más complejo su presentación por lo discutido anteriormente. ■

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi

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

REFERENCIAS

1. Pertuzé RJ. Criterios para publicar casos clínicos. *Rev Chil Enferm Respir.* 2006;22(2):105-7
2. Villanueva López IS. Cómo redactar un caso clínico. *Acta Ortop Mex.* 2009;23(5):315-6.

Consenso: niños y mascotas

Consensus: children and pets

Comité Nacional de Prevención de Lesiones

RESUMEN

La relación de un niño con un animal doméstico, bajo circunstancias debidamente controladas, es beneficiosa para ambos. Las mascotas establecen vínculos de apego con los niños y la relación resulta positiva en aspectos afectivos, en refuerzo de la personalidad y promoción de autoestima, y en desarrollo cognitivo.

Sin embargo, existen riesgos en la convivencia de niños y mascotas: mordeduras, lesiones diversas, transmisión de enfermedades. Los factores de riesgo pueden ser inherentes a los niños (edades, conductas inoportunas, falta de supervisión), al medioambiente (hogares pequeños, espacios inadecuados) o a los perros (razas no recomendables, conductas agresivas).

En este consenso, se insiste en pautas para una tenencia responsable y una convivencia segura. Se recomiendan perros y gatos como mascotas, y se desaconsejan especies exóticas y animales no tradicionales. Se brindan pautas de tratamiento de mordeduras y se esbozan las principales zoonosis de las que pueden ser transmisores los animales de compañía.

Palabras clave: *mascotas, mordeduras, lesiones, tenencia responsable, zoonosis.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.S69>

Cómo citar: Comité Nacional de Prevención de Lesiones. Consenso: niños y mascotas. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):S69-S106.

Recomendación para disminuir el riesgo de colapso súbito e inesperado posnatal

Guidance to reduce the risk of Sudden and Unexpected Postnatal Collapse

Dr. Alejandro Jenik, Dr. Manuel Rocca Rivarola, Dra. Estela Grad, Dra. Edith S. Machado Rea y

Dra. Norma E. Rossato

Grupo de Trabajo en Trastornos del Sueño y Muerte Súbita e Inesperada del Lactante.

Coordinador: Dr. Manuel Rocca Rivarola.

Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN).

Coordinador: Dr. Javier E. Meritano. Secretario: Dr. Guillermo J. Colantonio.

RESUMEN

El contacto piel a piel al nacer (COPAP) entre madres y recién nacidos a término sanos es fundamental en los estándares de la Iniciativa Hospital Amigo de la Madre y el Niño de Unicef. El COPAP inmediatamente después del nacimiento favorece la estabilidad cardiorrespiratoria, la prevalencia y duración de la lactancia materna y el vínculo madre-hijo, y disminuye el estrés materno. Existe preocupación por los casos de colapso súbito inesperado posnatal durante el COPAP con el bebé en decúbito prono sobre el torso desnudo materno. Si bien es infrecuente, evoluciona en el 50 % de los casos como evento grave de aparente amenaza a la vida y la otra mitad fallece (muerte súbita e inesperada neonatal temprana). Durante el COPAP y, al menos, las primeras 2 horas después del parto, el personal de Sala de Partos y recuperación debe observar y evaluar cualquier parámetro que implique una descompensación del bebé.

Palabras clave: *contacto piel a piel, evento de aparente amenaza a la vida infantil, muerte súbita e inesperada neonatal temprana, lactancia materna.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.S107>

Cómo citar: Jenik A, Rocca Rivarola M, Grad E, Machado Rea ES, Rossato NE. Recomendación para disminuir el riesgo de colapso súbito e inesperado posnatal. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):S107-S117.

*Textos completos como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría,
en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")*