



Por un niño sano  
en un mundo mejor

# Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ACCESO ABIERTO

ISSN 0325-0075

## Editorial

La ciencia y el arte en nuestra medicina; están presentes múltiples problemas que son cada vez más

*J. M. Ceriani Cernadas*

## Comentarios

Cuál fue, es y será el rol del pediatra

*F. Álvarez*

Prohibición del vínculo de apego en el Tercer Reich

*A. Jenik, et al.*

## Artículos originales

Impacto de la pandemia por COVID-19 en la población pediátrica con apendicitis aguda: experiencia en un hospital general de tercer nivel

*C. Percul, et al.*

Niños con trasplante de progenitores hematopoyéticos admitidos en una unidad de cuidados intensivos: análisis de la sobrevida y los factores predictivos de mortalidad

*S. F. Torres, et al.*

Sensibilidad diagnóstica de la ampliación de los criterios hematológicos y renales para la definición de síndrome urémico hemolítico

*A. Balestracci, et al.*

Prevalencia de trastornos respiratorios del sueño en adolescentes y su relación con la presencia de obesidad e hipertensión arterial

*J. A. Fraire, et al.*

Concordancia en la medición testicular de varones adolescentes con 3 métodos de orquidometría

*G. Agüero, et al.*

Mejora en la comunicación durante la transferencia de pacientes entre sectores en un hospital pediátrico

*L. Arpí, et al.*

## Comunicaciones breves

Impacto de la pandemia por COVID-19 en un programa de cirugía cardiovascular pediátrica de un hospital público de Argentina

*R. Rodríguez, et al.*

Simulación de intubación pediátrica con videolaringoscopia de bajo costo en contexto de pandemia por COVID-19

*D. Rufach, et al.*

¿Es el electrocardiograma correctamente interpretado por médicos residentes de Pediatría? Experiencia previa y posterior a una intervención educacional en un hospital universitario

*G. Bergero, et al.*

## Artículos especiales

Validación del Cuestionario pediátrico de calidad de vida™ (*Pediatric Quality of Life Inventory™*) Módulo neuromuscular, versión 3.0 en español para Argentina

*J. Mozzoni, et al.*

Respeto por la autonomía individual y el beneficio colectivo: argumentación a favor de la vacunación obligatoria contra el SARS-CoV-2 para el personal de la salud

*E. Monteverde*

## Actualizaciones

Trombocitopenia neonatal: Revisión.

II. Trombocitopenias no inmunes; transfusión de plaquetas

*H. Donato*

Ligadura del cordón umbilical en recién nacidos prematuros

*J. M. Ceriani Cernadas*

## Presentación de casos clínicos

### Pediatría práctica

Decanulación traqueal en pediatría: ¿cuándo y cómo?

*G. Cuestas, et al.*

### ¿Cuál es su diagnóstico?

Presentación del nuevo caso clínico

### Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

### Archivos hace 75 años

Consideraciones sobre la terapéutica de la meningitis a Pfeiffer con motivo de tres casos curados con sulfadiazina y suero de conejo anti *H. influenzae* tipo B

*F. C. Milia*

### Cono Sur

Resúmenes de trabajos seleccionados publicados en las revistas de las Sociedades de Pediatría del Cono Sur 2019

## SUPLEMENTO 4

### Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Crecimiento en niños y en hijos de madres que adhieren a dietas vegetarianas: revisión de la literatura

*Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo*

Percepciones y sentimientos de niños argentinos frente a la cuarentena COVID-19

*J. L. Cabana, et al.*

Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños  $\geq 6$  años. Actualización 2021

*Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Emergencia y Cuidados Críticos y Comité Nacional de Familia y Salud Mental*

Recomendaciones en la pesquisa y diagnóstico de la displasia del desarrollo de las caderas

*A. P. Nally, et al.*

Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años.

Actualización 2021

*Comité de Neumonología, Comité de Infectología, Comité de Medicina Interna Pediátrica, Comité de Pediatría Ambulatoria y Colaboradores*

Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19

*G. Ensínck, 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: Jorgelina Taveira

**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](mailto:publicaciones@sap.org.ar) • Internet: <http://www.sap.org.ar>

Suscripciones: Anual individual (socios): \$ 1150. Instituciones: \$ 3500.

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**

- 218 **La ciencia y el arte en nuestra medicina; están presentes múltiples problemas que son cada vez más**  
*José M. Ceriani Cernadas*

**Comentarios**

- 220 **Cuál fue, es y será el rol del pediatra**  
*Fernando Álvarez*
- 221 **Prohibición del vínculo de apego en el Tercer Reich**  
*Alejandro Jenik y Estela Grad*

**Artículos originales**

- 224 **Impacto de la pandemia por COVID-19 en la población pediátrica con apendicitis aguda: experiencia en un hospital general de tercer nivel**  
*Carolina Percul, Marion Cruz, Alejandra Curiel Meza, Germán González, Luciana Lerendegui, María C. Malzone, Daniel Libertó, Pablo Lobos, Benjamín E. Imach, Juan M. Moldes y Julián Llera*
- 230 **Niños con trasplante de progenitores hematopoyéticos admitidos en una unidad de cuidados intensivos: análisis de la sobrevida y los factores predictivos de mortalidad**  
*Silvio F. Torres, Thomas Iolster, Pablo J. Reyes Haczek, Mariano Berro, Pablo G. Longo, Alejandro J. Siaba Serrate, Eduardo J. Schmitzler<sup>†</sup>, Guillermo Chantada y Gustavo D. Kusminsky*
- 238 **Sensibilidad diagnóstica de la ampliación de los criterios hematológicos y renales para la definición de síndrome urémico hemolítico**  
*Alejandro Balestracci, Luciana Meni Battaglia, Ismael Toledo, Sandra M. Martín, Iris Puyol, Laura Beauvoisin y Natalia L. Robledo*
- 245 **Prevalencia de trastornos respiratorios del sueño en adolescentes y su relación con la presencia de obesidad e hipertensión arterial**  
*Javier A. Fraire, Noelia M. Deltetto, Fabrizio Catalani, Analisa Beneitez, Lucía Martín, Daniela Fischman, Alicia B. Orden y Marcos Mayer*
- 251 **Concordancia en la medición testicular de varones adolescentes con 3 métodos de orquidometría**  
*Gonzalo Agüero y Enrique Berner*
- 259 **Mejora en la comunicación durante la transferencia de pacientes entre sectores en un hospital pediátrico**  
*Lucrecia Arpi, Claudia Negrette, Sofía Videla Dorna, Carolina Cernadas, Ángeles Fierro Vidal, Mauro García, Eduardo Motto, Luis Landry, Guillermo Moreno y Nora Dackiewicz*

**Comunicaciones breves**

- 266 **Impacto de la pandemia por COVID-19 en un programa de cirugía cardiovascular pediátrica de un hospital público de Argentina**  
*Ricardo Rodríguez, María Althabe, Mariela Krynski, Mercedes Montonati, María L. Pilan, Belén Desocio, Guillermo Moreno, Gladys Salgado, Javier Cornelis y Miriam Lenz*
- 270 **Simulación de intubación pediátrica con videolaringoscopia de bajo costo en contexto de pandemia por COVID-19**  
*Daniel Rufach, Silvoia Santos y Marcelo Terebiznik*
- 273 **¿Es el electrocardiograma correctamente interpretado por médicos residentes de Pediatría? Experiencia previa y posterior a una intervención educacional en un hospital universitario**  
*Georgina Bergero, Melina J. Saavedra, Marina Guglielmino, Amanda R. Soto Pérez, Julián Llera y Julio Busaniche*

**Artículos especiales**

- e286 **Validación del Cuestionario pediátrico de calidad de vida™ (Pediatric Quality of Life Inventory™) Módulo neuromuscular, versión 3.0 en español para Argentina**  
*Julieta Mozzoni, Soledad Gómez, M. Soledad Monges, M. Fernanda de Castro Pérez, Marina Méndez, Paula Lemme, Regina Avanza, Marina Toobe y Leliz Paoletti*

- e298 **Respeto por la autonomía individual y el beneficio colectivo: argumentación a favor de la vacunación obligatoria contra el SARS-CoV-2 para el personal de la salud**  
*Ezequiel Monteverde*

**Actualizaciones**

- e303 **Trombocitopenia neonatal: Revisión. II. Trombocitopenias no inmunes; transfusión de plaquetas**  
*Hugo Donato*
- e315 **Ligadura del cordón umbilical en recién nacidos prematuros**  
*José M. Ceriani Cernadas*

**Presentación de casos clínicos**

e322-e374

**Pediatría práctica**

- 279 **Decanulación traqueal en pediatría: ¿cuándo y cómo?**  
*Giselle Cuestas, Verónica Rodríguez, Patricio Bellia Munzón y Gastón Bellia Munzón*

**¿Cuál es su diagnóstico?**

- 285 **Presentación del nuevo caso clínico**

**Artículos seleccionados**

e375 Resúmenes y comentarios

**Archivos hace 75 años**

- e384 **Consideraciones sobre la terapéutica de la meningitis a Pfeiffer con motivo de tres casos curados con sulfadiazina y suero de conejo anti *H. influenzae* tipo B**  
*Federico C. Miliá*

**Cono Sur**

- e410 **Resúmenes de trabajos seleccionados publicados en las revistas de las Sociedades de Pediatría del Cono Sur 2019**

**SUPLEMENTO 4****Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo**

- S77 **Crecimiento en niños y en hijos de madres que adhieren a dietas vegetarianas: revisión de la literatura**  
*Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo*
- S107 **Percepciones y sentimientos de niños argentinos frente a la cuarentena COVID-19**  
*Jorge L. Cabana, Claudio R. Pedra, M. Susana Ciruzzi, Mirta G. Garategaray, Adrián M. Cutri y Camila Lorenzo*
- S123 **Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños ≥ 6 años. Actualización 2021**  
*Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Emergencia y Cuidados Críticos y Comité Nacional de Familia y Salud Mental*
- S159 **Recomendaciones en la pesquisa y diagnóstico de la displasia del desarrollo de las caderas**  
*A. Patricia Nally y Mónica A. Galeano*
- S171 **Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Actualización 2021**  
*Comité de Neumonología, Comité de Infectología, Comité de Medicina Interna Pediátrica, Comité de Pediatría Ambulatoria y Colaboradores*
- S198 **Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19**  
*Gabriela Ensínck, Gabriela Gregorio, Rosana M. Flores, Cecilia I. Crowe, Paola Clerico Mosina, Claudia Curi, Facundo Jorro Barón, Guillermo Kohn Loncarica, Sofía Grinenco, Cecilia Ríos, Claudia González, Vanesa Zaslavsky, Leonardo De Lillo, Eduardo Vainstein y Luis Urrutia*



## Editorial (full text in e-version)

- 218 **Science and art in Argentine medicine, and the multiple problems in relation to economy and technology**  
*José M. Ceriani Cernadas*

## Comments (full text in e-version)

- 220 **The past, present, and future role of pediatricians**  
*Fernando Álvarez*
- 221 **Prohibition of the attachment bond in the Third Reich**  
*Alejandro Jenik and Estela Grad*

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

- 224 **Impact of the COVID-19 pandemic on the pediatric population with acute appendicitis: Experience at a general, tertiary care hospital**  
*Carolina Percul, Marion Cruz, Alejandra Curiel Meza, Germán González, Luciana Lerendegui, María C. Malzone, Daniel Liberto, Pablo Lobos, Benjamín E. Imach, Juan M. Moldes and Julián Llera*
- 230 **Children admitted to a pediatric intensive care unit after hematopoietic stem cell transplantation: Analysis of survival and predictors of mortality**  
*Silvio F. Torres, Thomas Iolster, Pablo J. Reyes Haczek, Mariano Berro, Pablo G. Longo, Alejandro J. Siaba Serrate, Eduardo J. Schmitzler<sup>†</sup>, Guillermo Chantada and Gustavo D. Kusminsky*
- 238 **Diagnostic sensitivity of extended renal and hematologic criteria to define hemolytic uremic syndrome**  
*Alejandro Balestracci, Luciana Meni Battaglia, Ismael Toledo, Sandra M. Martín, Iris Puyol, Laura Beaudoin and Natalia L. Robledo*
- 245 **Prevalence of sleep-disordered breathing among adolescents and its association with the presence of obesity and hypertension**  
*Javier A. Fraire, Noelia M. Deltetto, Fabrizio Catalani, Analisa Beneitez, Lucía Martín, Daniela Fischman, Alicia B. Orden and Marcos Mayer*
- 251 **Concordance of testicular measurement in male adolescents with three methods of orchidometry**  
*Gonzalo Agüero and Enrique Berner*
- 259 **Improvement in communication during patient handoff between areas from a children's hospital**  
*Lucrecia Arpi, Claudia Negrette, Sofía Videla Dorna, Carolina Cernadas, Ángeles Fierro Vidal, Mauro García, Eduardo Motto, Luis Landry, Guillermo Moreno and Nora Dackiewicz*

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

- 266 **Impact of the COVID-19 pandemic on a pediatric cardiovascular surgery program of a public hospital from Argentina**  
*Ricardo Rodríguez, María Althabe, Mariela Krynski, Mercedes Montonati, María L. Pílan, Belén Desocio, Guillermo Moreno, Gladys Salgado, Javier Cornelis and Miriam Lenz*
- 270 **Simulation of pediatric intubation using a low-cost videolaryngoscope in the setting of the COVID-19 pandemic**  
*Daniel Rufach, Silvoia Santos and Marcelo Terebiznik*
- 273 **Are electrocardiograms correctly interpreted by pediatric residents? Experience before and after an educational intervention in a teaching hospital**  
*Georgina Bergero, Melina J. Saavedra, Marina Guglielmino, Amanda R. Soto Pérez, Julián Llera and Julio Busaniche*

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

- e286 **Validation of the Pediatric Quality of Life Inventory™, Neuromuscular Module, version 3.0 in Spanish for Argentina**  
*Julieta Mozzoni, Soledad Gómez, M. Soledad Monges, M. Fernanda de Castro Pérez, Marina Méndez, Paula Lemme, Regina Avanza, Marina Toobe and Leliz Paoletti*

- e298 **Respect for individual autonomy and a collective benefit: Arguments in favor of compulsory SARS-CoV-2 vaccination among health care professionals**  
*Ezequiel Monteverde*

## Reviews (full text in e-version)

- e303 **Neonatal thrombocytopenia: A review. II. Non-immune thrombocytopenia; platelet transfusion**  
*Hugo Donato*
- e315 **Umbilical cord clamping in preterm infants**  
*José M. Ceriani Cernadas*

## Case reports

e322-e374

## Practical pediatrics

- 279 **Tracheal decannulation in pediatrics: When and how?**  
*Giselle Cuestas, Verónica Rodríguez, Patricio Bellia Munzón and Gastón Bellia Munzón*

## What is your diagnosis?

- 285 **New clinical presentation**

## Selected papers from current literature

- e375 **Abstracts and commentaries**

## Archivos 75 years ago

- e384 **Treatment considerations for meningitis to Pfeiffer on the occasion of three cases cured with sulfadiazine and rabbit serum anti *H. influenzae* type B**  
*Federico C. Milia*

## Southern countries

- e410 **Selected abstracts of papers published in the journals of the Pediatric Societies of Southern Countries 2019**

## SUPPLEMENT 4

### Commissions, Committees and Working Groups

- S77 **Growth in children and in the offspring whose mothers adhere to vegetarian diets: Literature review**  
*National Committee on Growth and Development*
- S107 **Perceptions and feelings of Argentine children regarding the COVID-19 quarantine**  
*Jorge L. Cabana, Claudio R. Pedra, M. Susana Ciruzzi, Mirta G. Garategaray, Adrián M. Cutri and Camila Lorenzo*
- S123 **Guideline on diagnosis and treatment: bronchial asthma in children  $\geq$  6 years old. Update 2021**  
*National Committee on Neumonology, National Committee on Allergy, National Committee on Emergency and Critical Care and National Committee on Family and Mental Health*
- S159 **Screening and diagnostic recommendations in the developmental dysplasia of the hip**  
*A. Patricia Nally and Mónica A. Galeano*
- S171 **Recommendations for the management of acute lower respiratory infections in children under 2 years of age. Update 2021**  
*Committee on Neumonology, Committee on Infectology, Committee on Internal Medicine, Committee on Ambulatory Pediatrics and Collaborators*
- S198 **Consensus on treatment of multisystemic inflammatory syndrome associated with COVID-19**  
*Gabriela Ensínck, Gabriela Gregorio, Rosana M. Flores, Cecilia I. Crowe, Paola Clerico Mosina, Claudia Curi, Facundo Jorro Barón, Guillermo Kohn Loncarica, Sofía Grinenco, Cecilia Ríos, Claudia González, Vanesa Zaslavsky, Leonardo De Lillo, Eduardo Vainstein and Luis Urrutia*



## La ciencia y el arte en nuestra medicina; están presentes múltiples problemas que son cada vez más

*Science and art in Argentine medicine, and the multiple problems in relation to economy and technology*

La historia muestra que en nuestro país se empezaron a realizar las primeras investigaciones de la ciencia al principio del siglo 20. Los que estaban comenzando a trabajar, fueron unos muy pocos médicos, que en forma gradual empezaron a realizar algunas investigaciones.

Sin ninguna duda, quien siempre estuvo trabajando intensamente para la medicina, fue el Dr. Bernardo Houssay, que ya en el año 1910, comenzó a realizar trabajos sobre la hipófisis. Luego, él pudo aumentar notoriamente los estudios, y de esa forma también tener algunos médicos que podían aprender y, gracias a él, llegaron a ser muy importantes. Él pudo comenzar con los primeros pasos, luego creció la investigación clínica en la ciencia, y tomó el tema de la hipófisis, que luego sería la Endocrinología.

Cuando pasaron unos años, en la década del 30, Houssay ya había podido generar diversas investigaciones originales, que eran similares a los escasos estudios que se realizaban en EE. UU. y en Europa.

Posteriormente, en el año 1932 comenzó a buscar la colaboración de algunos cardiólogos interesados en la fisiología, y así pudo trabajar con el Dr. Braun Menéndez, un excelente médico en todo momento. El Dr. Orías también ingresó en la escuela de Houssay, y de esa forma, se inició la investigación clínica cardiológica.

Con esto, fueron creciendo cada vez más los estudios, y Houssay mantuvo su posición sobre la ciencia y el arte, junto con la ética. Trabajaba intensamente, y también tuvo diversos problemas, como el que ocurrió en 1943, cuando fue expulsado de la Universidad de Medicina, por razones políticas. En 1945, fue reincorporado, pero sólo hasta el año siguiente. En el año 1947, recibió el Premio Nobel de Medicina ampliamente merecido, aunque de nuevo tuvo problemas políticos. En estos momentos tan adversos, él ya era el primer Nobel de Medicina y reconocido en toda Latinoamérica.

Pudo volver a la Facultad de Medicina, luego de la caída de Perón en 1955. El inició la obra que pudo culminar en 1958, la institucionalización de la ciencia, mediante el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (Conicet).

El Dr. Luis Leloir, fue una muy excelente persona, trabajó intensamente durante muchos años en diversos países y fue un brillante discípulo de Houssay. En 1960 fue incorporado en la Academia Nacional de Estados Unidos. En 1967 le otorgaron los premios Horowitz de la Universidad de Columbia, Nueva York, y en 1969 fue nombrado miembro de honor de la *Biochemical Society* de Inglaterra.

Entre varias otras acciones, recibió el Premio Nobel de Química (Ciencia e investigación) en 1970. Posteriormente, fue Presidente de la Asociación para el Progreso de las Ciencias en la Universidad de Buenos Aires, y en 1971 fue designado Presidente Honorario del Conicet.

El Dr. César Milstein fue el último argentino que recibió el Premio Nobel de Medicina, por sus investigaciones sobre los anticuerpos monoclonales. Esto fue muy importante, ya que el tema era muy complejo para poder conocer los anticuerpos. Milstein, estudió en la Universidad de Buenos Aires y se graduó en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Recibió su doctorado en Química y posteriormente, fue becado en la Universidad de Cambridge en Inglaterra, donde trabajó muchos años y realizó diversas investigaciones. En 1984, obtuvo el Premio Nobel en Medicina, muy merecido sin ninguna duda.

Ahora, voy a señalar primero las acciones que realizaron los médicos, desde los años que comenzaron a reducir notablemente el tiempo que les otorgaban a los pacientes. Esto se pudo ver más intensamente desde 1960, y aumentó cada vez más rápido; el médico fue perdiendo el conocimiento, que realmente, es lo más esencial que debe tener. Sin embargo, la ciencia en las áreas de la medicina ha tenido diversos progresos, que han sido beneficiosos, pero al mismo tiempo, los profesionales de la salud comenzaron a no trabajar adecuadamente, para el bien de los pacientes y de los padres de recién nacidos y de los niños en sus primeros años.

Los resultados que generaron los médicos en forma inadecuada, ocurrieron al utilizar recursos técnicos, que eran administrados por la economía y, por lo tanto, deberían cumplir objetivos para

ser sensatos. Los médicos que no lo eran, cada vez más entraron en la medicina tecnológica, que se convierte en una carrera alocada.

Uno de los problemas más graves, es que la medicina está perdiendo el arte, que siempre debe persistir, para que las acciones de todos los médicos sean adecuadas. Hasta desde sesenta años, el arte de la medicina convivía con la medicina científica, y con eso podíamos tener una mayor eficacia, y también una mayor responsabilidad. La inclinación del péndulo de la medicina, hacia los aspectos científicos y tecnológicos, puede generar el riesgo de dejar el altruismo, que es una actitud propia y esencial, para ser buenos médicos, y mantener su vocación en todo momento.

La medicina ha existido durante muchos siglos, y siendo una actividad humanística convive con el arte desde su nacimiento, y por eso está a salvo de la obsolescencia, propia de las

innovaciones inadecuadas. Asimismo, el arte está junto a la ética y, por lo tanto, los dos deberían perdurar por siempre.

Lamentablemente, desde 1950, la medicina fue perdiendo las acciones que realizaba, y comenzó a actuar como si estuviera creando la economía, y así fue disminuyendo su equidad.

Hace 20 años, en un Editorial en la revista *The Lancet*, Inglaterra, pusieron este título, “¿Cuán corrupta se ha vuelto la medicina?” ■

Dr. José María Ceriani Cernadas

Editor en Jefe

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.218>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.218>

**Cómo citar:** Ceriani Cernadas JM. La ciencia y el arte en nuestra medicina; están presentes múltiples problemas que son cada vez más. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):218-219.

## Science and art in Argentine medicine, and the multiple problems in relation to economy and technology

History has demonstrated that, in Argentina, early scientific investigations in medicine started in the beginning of the 20<sup>th</sup> century. Very few physicians were working in this field, who gradually started conducting some research.

Undoubtedly, a doctor who was always intensively working towards medicine was Bernardo Houssay, M.D., who in 1910 started conducting studies on the pituitary gland. He then increased his research base and also took in other physicians who were able to learn from him and who, thanks to him, became very relevant. That period marked the first steps of research, thus allowing the development of scientific clinical research, and the pituitary gland subject would turn into the study of endocrinology.

Some years later, in the 1930s, Houssay had already developed several original investigations, similar to the few studies being carried out in the USA and Europe.

Then, in 1932, he sought the collaboration of cardiologists interested in physiology and was thus able to work with Braun Menéndez, M.D., an excellent physician throughout. Oscar Orías, M.D., was also a member of Houssay's school and this was the initiation of clinical research in the field of cardiology.

This way, there were increasingly more studies and Houssay was able to maintain his stance on science, art, and ethics. He worked fervently and also faced several problems, such as getting expelled from the School of Medicine in 1943 due to political reasons. In 1945, he was able to go back, but only for a year. In 1947, he received the very well-deserved Nobel Prize in Medicine, but again had problems for political reasons. During such unfavorable times, Houssay was already the first Latin American to win a Nobel Prize in Medicine and was recognized across the region.

He was able to go back to the School of Medicine after Perón was overthrown in 1955. He set out to turn science into an institution and reached his goal in 1958 with the creation of the National Scientific and Technical Research Council (*Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas*, CONICET).

Luis Leloir, M.D., was an excellent person who worked intensively for many years in several countries and was an outstanding disciple of Houssay. In 1960, Leloir became a member of

the National Academy of Sciences of the United States. In 1967, he received the Horwitz Prize from the University of Columbia, New York, and in 1969 he became a honorary member of the United Kingdom Biochemical Society.

Among various other activities, Leloir received the Nobel Prize in Chemistry (Science and Research) in 1970. He then became Chair of the Association for the Advancement of Science of Universidad de Buenos Aires, and, in 1971, was designated Honorary Chair of CONICET.

César Milstein, M.D., was the last Argentine to receive the Nobel Prize in Medicine in 1984, which was undoubtedly a very well-deserved award for his investigations about monoclonal antibodies, a very relevant study. Milstein studied at Universidad de Buenos Aires and graduated from the School of Exact and Natural Sciences. He had a PhD in Chemistry and then received a grant from the University of Cambridge in England, where he worked for many years conducting several investigations.

Now, first I would like to point out what physicians have done since the time when they started devoting less and less time to patients. This became even more notable after 1960, and increased rapidly; physicians gradually started losing knowledge, which is the most critical asset they should have. However, science in the field of medicine has seen several advances, which have been beneficial but, at the same time, health care providers started to work not in the best interest of patients and the parents of newborn infants and children.

The results inadequately obtained by physicians were caused by the use of technical resources, which were managed by economy and, therefore, had to meet certain objectives to be reasonable. But some physicians were not, and they got more and more involved in technological medicine, which turned into a wild race.

One of the most serious problems is that medicine is losing art, which should always be present so that the actions of all physicians are adequate. Until 60 years ago, art in medicine coexisted with scientific medicine, and this allowed us greater effectiveness and also greater responsibility. The medical pendulum tilted towards technology and this may entail the risk of leaving altruism aside, which is a critical and



intrinsic attitude to be a good physician and maintain a vocation at all times.

Medicine has existed for many centuries and, since it is a humanistic activity, it coexists with art since its beginning and is therefore exempt from obsolescence, which is typical of inadequate innovations. In addition, art is next to ethics and both should last forever.

Unfortunately, since 1950, medicine lost its actions and started acting as if it were at the origin of economy, thus reducing its equity.

Twenty years ago, an editorial published in *The Lancet*, an English journal, was titled *Just how tainted has medicine become?*

José María Ceriani Cernadas, M.D.  
Editor in Chief

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.218>

**To cite:** Ceriani Cernadas JM. Science and art in Argentine medicine, and the multiple problems in relation to economy and technology. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):218-219.

## Cuál fue, es y será el rol del pediatra

### *The past, present, and future role of pediatricians*

La medicina puede ser definida como una ciencia que estudia las enfermedades que afectan al ser humano, los modos de prevenirlas y las formas de tratamiento para curarlas. Esta definición puede interpretarse como una inclusión de la medicina dentro de las ciencias biológicas. La medicina como ciencia se ha beneficiado con un enorme caudal de conocimientos en los últimos cuarenta años. Actualmente, poseemos los medios técnicos para diagnosticar un número impresionante de enfermedades, aunque todavía no somos capaces de curar la gran mayoría de ellas.

La estructura del “pensamiento médico” ha cambiado con la incorporación de nuevos conocimientos biológicos, incorporados en la comprensión de mecanismos fisio-patológicos y por consiguiente en la posibilidad u oportunidad de proponer o investigar novedosos enfoques terapéuticos. Esta capacidad de adaptar nuestros mecanismos mentales al enorme caudal de nuevos conocimientos, está cada vez más cerca de ser reemplazada por la “inteligencia artificial”. Podemos fácilmente imaginar que una computadora, a la cual incorporamos una lista de síntomas y signos físicos, de laboratorio o radiológicos, nos responderá con una lista de diagnósticos posibles y tal vez con un diagnóstico de certeza.

Teniendo en cuenta los avances tecnológicos, el futuro inmediato y a mediano plazo nos obligan a reflexionar sobre nuestra actividad profesional. En ese ejercicio, tomamos conciencia de que nuestra actividad médica no se limita a una mera aplicación de conocimientos biológicos, o sea al desarrollo de nuestro “cerebro científico”, extremadamente rico en datos, frecuentemente abstractos e hipertrofiado en los comienzos de nuestras carreras. La experiencia, el contacto estrecho con nuestros pacientes y, en el caso de la pediatría, con las familias que nos han confiado la salud de sus hijos, contribuyen al crecimiento de un “cerebro humanista”. Estas dos cabezas, como las definió el filósofo Michel Serres, (Grandes conferencias del CHU-Sainte Justine, 20 de septiembre 2003) son complementarias, necesitan de una continua fertilización y de un análisis crítico permanente.

El desarrollo de nuestro cerebro humanista ocurre en el contexto clínico, en la relación que establecemos con los pacientes y sus familias.

Establecer una relación en la cual debemos crear una comunicación fluida, honesta y que permitirá el desarrollo de una confianza mutua, requiere un análisis de parte del profesional de salud de sus propios valores, prejuicios y creencias, que de ninguna manera deben influir o manifestarse en el curso de la relación con sus pacientes. También debemos evitar que nuestro estado de ánimo, nuestras vivencias previas al encuentro, influyeran en el mismo. No olvidemos que escuchar a los padres, establecer un diálogo con nuestros pacientes y esforzarnos en comprender sus historias personales, nos darán los elementos indispensables para la construcción de la “alianza terapéutica”. Ellos también llegan al espacio clínico con sus propios valores, creencias y prejuicios, que deben ser respetados y de ninguna manera interferir con la relación que se pretende terapéutica, basada en la satisfacción de los interlocutores y en evitar conflictos innecesarios.

La primera etapa de estos encuentros es responder a las preguntas que originaron la consulta; estas no siempre están alineadas con las observaciones del médico. Por ejemplo, los padres de un lactante están preocupados por las regurgitaciones frecuentes del niño, pero el pediatra descubre una masa abdominal, escuchar a los padres y proporcionar una respuesta a sus inquietudes permitirá a continuación proponer la investigación del tumor. Nunca debemos olvidar que el objetivo principal es construir una “alianza terapéutica” con el paciente y su familia; la adherencia a las propuestas de investigación y tratamiento eventual dependen de la confianza desarrollada entre los intervinientes.

La relación humana ha sido siempre la clave en el éxito de la medicina clínica, representa la esfera de la medicina que nunca podrá ser reemplazada por la tecnología. Aunque en los últimos años muchos de nuestros colegas hayan abreviado el tiempo dedicado al diálogo con sus pacientes, por razones económicas o por un aumento en el número de consultas, debemos volver a la valorización de la “empatía” como esencial a nuestra actividad curativa o reparadora. Tomar a cargo, asumir, compartir, acompañar, son expresiones frecuentemente escuchadas en el contexto clínico; no debemos olvidar que en todos los casos representan una actitud dirigida hacia una familia preocupada o sufriente, que

nos consulta con una esperanza, en búsqueda de comprensión, de alivio y si es posible de soluciones.

La relación médico-paciente y familiares se da actualmente en un contexto bioético que ha evolucionado junto al desarrollo tecnológico. Los niños y sus familias son considerados como miembros del equipo, comparten los intercambios y participan en la toma de decisiones; por supuesto este diálogo debe ser adecuado a la edad, y a la capacidad de comprensión y desarrollo del niño. Estas premisas respetan la Convención Internacional sobre los Derechos de los Niños refrendada en nuestro país por la ley No 23849 en octubre de 1990. Los niños y adolescentes nos sorprenderán con sus preguntas, su capacidad de adaptación a las enfermedades, su colaboración y la gran resiliencia que muestran en la relación con los pediatras.

Actualmente, vivimos un periodo particularmente difícil desde el punto de vista de la salud física, psicológica y social. La pandemia ha transformado nuestras vidas y fundamentalmente afectado nuestra forma de relacionarnos con el otro. La distancia, el ocultamiento de una parte de nuestra cara por una máscara, y la palabra vehiculizada mediante medios tecnológicos, incluyendo las pantallas, transformaron profundamente nuestra comunicación y las posibilidades de acercamiento. La telemedicina, incrementada su utilización en las actuales circunstancias, aunque resulta un medio práctico, no reemplazará nunca el encuentro personal. Es importante remarcar que en el "espacio clínico", la comunicación es verbal y no-verbal, pero que además el lugar donde este

encuentro ocurre tiene una influencia mayor en la transmisión o recepción de los mensajes. No es lo mismo conversar en un pasillo o en una oficina, y en esta con la puerta abierta o cerrada, con un escritorio que nos separa o en una mesa redonda, la ubicación del lugar, en un hospital, en una clínica, en un consultorio privado o en la casa del paciente. En el hospital, dependerá del lugar de encuentro, una sala de hospitalización o una pieza reservada para este fin. El espacio clínico también tiene sus ceremonias, que contribuyen a mejorar la comunicación.

Elegir el sitio del encuentro con el niño o adolescente y su familia, prepararse para este encuentro y respetar las reglas del profesionalismo, son algunas etapas importantes que beneficiarán a nuestros pacientes. *No olvidemos que no somos amigos de los niños y que nos es imposible reemplazar el rol de los padres, pero que podemos contribuir enormemente a su bienestar y a mejorar su calidad de vida, con empatía, comprensión y dialogo. El "cerebro humanista" que nunca deja de perfeccionarse gracias al encuentro personal con los pacientes y sus familias, gracias a la lectura, las artes y la vida, nunca podrá ser reemplazado por la tecnología.*

Fernando Álvarez

Profesor de Pediatría

CHU-Sainte Justine

Universidad de Montreal, Canadá

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.220>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.220>

**Cómo citar:** Álvarez F. Cuál fue, es y será el rol del pediatra. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):220-221.

## Prohibición del vínculo de apego en el Tercer Reich

### *Prohibition of the attachment bond in the Third Reich*

Andrew Ivy, el experto en ética médica estadounidense enviado por la Asociación Médica Estadounidense para testificar en el juicio de los médicos de Núremberg, manifestó lo siguiente: "Si la profesión hubiera tomado una posición firme contra la matanza masiva de alemanes enfermos antes de la guerra, es concebible que la idea y la técnica de las

fábricas de muerte por genocidio no se hubieran materializado. Este genocidio centinela fue concebido, dirigido e implementado en gran medida por profesionales de la salud y científicos, cuyo deber principal debería haber sido proteger a los enfermos y los socialmente vulnerables".<sup>1</sup> Un paradigma de este siniestro relato está encarnado en el pediatra y psiquiatra



austríaco Hans Asperger (1906-1980),<sup>2</sup> conocido por haber identificado el síndrome de Asperger, quien colaboró activamente con el régimen nazi en el programa de “eutanasia” infantil; envió a decenas de niños a la clínica psiquiátrica infantil de Spiegelgrund en Viena, donde se los exterminó por tratarse de niños con problemas psiquiátricos “no educables”. En esta institución se asesinó a 789 niños entre 1940 y 1945.<sup>3</sup>

En mayo de 2017 casi 100 académicos, educadores y profesionales médicos de todo el mundo se reunieron en Galilea Occidental, Israel, para discutir sobre Medicina durante y después del Holocausto. La conferencia resultó en la redacción de lo que se conoce como la Declaración de Galilea<sup>4</sup> que afirma la Declaración del Foro Internacional de Estocolmo sobre el Holocausto y la complementa para las profesiones de la salud. Pide a las facultades de Medicina y otras instituciones sanitarias que incorporen el estudio de la Medicina y el Holocausto.<sup>5</sup>

Comencemos entonces analizando las primeras experiencias vinculares entre el bebé y sus padres en esa época. El régimen nazi instó a las madres alemanas a ignorar las necesidades emocionales de sus niños pequeños, lo mejor para criar soldados y seguidores empedernidos. Se puede resumir en una historia de separación de madres y bebés. Johanna Haarer, médica neumonóloga, fue promocionada como experta en crianza de niños durante la Alemania nazi. En 1934, el segundo año de la dictadura nazi, Johanna Haarer publicó su libro “La madre alemana y su primer hijo”, que está dedicado principalmente a cuestiones médicas y al cuidado del bebé. Pero, por supuesto, también se trata de una educación “correcta”, una educación para el pensamiento autoritario. Dureza, rigor, disciplina y distancia: lo que la Dra. Johanna Haarer propagó en su guía corresponde al espíritu de la época. Recomendó que se aislara al niño recién nacido durante 24 horas después del nacimiento y luego durmiera en un cuarto separado. Sus consejos negaban taxativamente un cuidado sensible durante los primeros meses de vida. Sugería el menor apego posible. Dejar llorar al bebé solo en su cuarto era la rutina. Indicaba a las madres no levantarlo de su cuna, no acariciarlo, no sostenerlo en el regazo ni alimentarlo de noche. Así, no se criaría “un pequeño tirano en la casa”. Los nazis querían niños carentes de emociones y empatía, que tuvieran vínculos débiles con los demás. Haarer, entusiasta simpatizante del régimen, vendió 1,2 millones de ejemplares de su libro, al que

se le adjudicó un reconocimiento casi bíblico en los hogares alemanes. Durante el régimen nacionalsocialista fue la base para la educación en las guarderías y los hogares alemanes, así como para los “cursos de madres del Reich”. Las recomendaciones se consideraban modernas para la época, fueron auspiciadas como científicamente sólidas y atrajeron a todos los padres que se identificaban con el régimen nazi. Ella creía que era necesario que cada ciudadano alemán fuera “un miembro útil de la *Volksgemeinschaft* (comunidad nacional)” y se opuso firmemente a las prácticas de crianza que fomentaban la individualidad de los niños. Un niño tenía que aprender “a integrarse en la comunidad y a subordinar sus deseos y esfuerzos por el bien de la comunidad”.

En última instancia, su trabajo reflejó y dio forma a las prácticas de crianza de los niños que se alinearon con los objetivos del movimiento juvenil de Hitler. Se alentó a los padres a que produjeran hijos que pudieran integrarse en la comunidad, que no mostraran signos de autocompasión o autocomplacencia, y que fueran valientes, obedientes y disciplinados. Los centros de asesoramiento y los cursos de capacitación para madres basados en las ideas de Haarer fueron una herramienta para inculcar la ideología nazi.

Los estudios han demostrado que los consejos de Haarer eran realmente traumatizantes. El objetivo final no declarado de tales métodos era formar súbditos sumisos que obedecieran ciegamente a cualquier figura de autoridad, aunque sus órdenes fueran crueles y absurdas.

Haarer tuvo cinco hijos. Gertrud Haarer, su hija menor, se enfrentó públicamente al legado de su madre y escribió un libro sobre la vida y las ideas de Johanna Haarer. Hablando sobre su propia infancia en una entrevista realizada por la televisión bávara, Gertrud Haarer declaró: “Aparentemente me traumatizó tanto que pensé que nunca podría tener hijos”.<sup>6</sup>

La postura durante el Tercer Reich se relaciona también con lo que la psicóloga Alice Miller<sup>7</sup> (1923-2010) denominó Pedagogía Negra, una forma de educación represiva imperante en la época que pretendía someter a los niños por diversos métodos que incluían castigos físicos y manipulación mental.

Los bebés experimentan miedo existencial cuando se sienten solos y con hambre, y no reciben consuelo de parte de su figura de apego. Esta corriente contraria a la cercanía afectiva adulto-niño ha sido cuestionada durante el

siglo XX por autores como René Spitz (1887-1974) y John Bowlby (1907-1990) –este último el autor de la teoría del apego–, quienes expusieron el impacto negativo en la sobrevivencia infantil de la separación de la madre durante la internación en un hospital (hospitalismo). En nuestro medio, en 1964 fue el Dr. Florencio Escardó quien tomó la iniciativa de permitir el ingreso de las madres a la sala del Hospital de Niños de la que era jefe, no sin resistencias por parte del ámbito pediátrico.<sup>8</sup>

El proceso hacia el respeto del vínculo de apego ha continuado: internación conjunta en vez de *nursery*, contacto piel a piel en vez de separación de la diada en el momento del nacimiento. En los primeros minutos y horas de vida existe un período sensible en el que es necesario que la diada se encuentre en íntimo contacto<sup>9</sup> para que la evolución ulterior de las relaciones entre ellos sea óptima.

Como médicos siempre debemos favorecer el apego, que no es ni más ni menos que una relación singular y específica entre dos personas que tiende a persistir en el curso del tiempo: caricias, besos, arrullos y prolongadas miradas de cariño<sup>10</sup> son el condimento que necesita el ser humano para crecer sano y libre. ■

Dr. Alejandro Jenik<sup>a</sup>  
Dra. Estela Grad<sup>b</sup>

- a. Médico asociado al Departamento de Neonatología, Servicio de Clínica Pediátrica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Grupo de Trabajo en Trastornos del Sueño y Muerte Súbita del Lactante, Sociedad Argentina de Pediatría.
- b. Grupo de Trabajo en Trastornos del Sueño y Muerte Súbita del Lactante. Comité de Pediatría Social, Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia:

Dr. Alejandro Jenik [alejandro.jenik@hospitalitaliano.org.ar](mailto:alejandro.jenik@hospitalitaliano.org.ar)

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.221>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.221>

**Cómo citar:** Jenik A, Grad E. Prohibición del vínculo de apego en el Tercer Reich. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):221-223.

## REFERENCIAS

1. Ivy AC. Statement by Andrew C Ivy. In: Mistsherlich A, Mielke F (eds). Doctors of infamy. The story of the Nazi medical crimes. New York: Henry Schuman; 1949.
2. Czech H. Hans Asperger, National Socialism, and “race hygiene”. In: Nazi-era Vienna. *Mol Autism*. 2018; 9:29.
3. Weindling P. From scientific object to commemorated victim: the children of the Spiegelgrund. *Hist Philos Life Sci*. 2013; 35(3):415-30.
4. The Galilee Declaration. The Second International Conference on Medicine in the Holocaust and Beyond. 7-11 May 2017. Western Galilee, Israel. [Acceso: 7 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://mededirect.org/mimeh/galilee.cfm>
5. Roelcke V, Hildebrandt S, Reis S. Announcing the Lancet Commission on Medicine and the Holocaust: Historical Evidence, Implications for Today, Teaching for Tomorrow. *Lancet*. 2021; 397(10277):862-4.
6. Haarer J, Haarer G. Die deutsche Mutter und ihr letztes Kind. Hannover: Offizin-Verlag; 2012.
7. Miller A. Por tu propio bien: raíces de la violencia en la educación del niño. Barcelona: Tusquets; 2006.
8. Diamant A. Florencio Escardó: La Psicología -y la Psicologías- y la lucha contra los múltiples prejuicios. *Anu Investig (Fac Psicol Univ B Aires)*. 2007; 14:123-33.
9. Soto Conti C. Primera hora de vida: una ventana de oro. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2018; 3(3):167-78.
10. Klaus M, Kennell J. La relación madre-hijo: impacto de la separación o pérdida prematura en el desarrollo de la familia. Buenos Aires: Panamericana; 1978.

## The past, present, and future role of pediatricians

Medicine may be defined as a science that studies the diseases affecting humans, their prevention, and treatment to seek a cure. This definition may be construed as considering medicine part of biological sciences. Medicine as a science has benefited from a huge volume of knowledge in the past 40 years. We currently have the technical resources to diagnose an impressive number of diseases, but we are yet not capable of curing most of them.

The structure of “medical thinking” has changed with the introduction of new biological knowledge enabled through the understanding of pathophysiological mechanisms and the resulting possibility or opportunity of proposing or researching novel therapeutic approaches. Such ability to adapt our mental mechanisms to the huge volume of new knowledge is increasingly closer to be replaced by “artificial intelligence”. We may easily imagine a computer where we type in a list of symptoms and physical, laboratory or radiological signs and it will provide a list of potential diagnoses and may even make a definitive diagnosis.

Considering technological advances, the immediate and medium-term future forces us to reflect on our professional practice. Such exercise allows us to become aware that medical practice is not limited to the mere implementation of biological knowledge, i.e. the development of our “scientific brain”, which is extremely rich in frequently abstract data and swollen in the beginning of our profession. Experience and a close contact with our patients and, in the field of pediatrics, with the families that have trusted us with their children’s health, contribute to the development of a “humanistic brain”. These two brains, as defined by philosopher Michel Serres (Grand Rounds of CHU Sainte-Justine, September 20<sup>th</sup>, 2003), are complementary and require ongoing fostering and a persistent critical analysis.

The development of a humanistic brain takes place in the clinical setting, in the relationship we establish with our patients and their families. Creating a bond with a smooth, honest communication that will allow the development of mutual trust requires the health care provider to analyze their own values, prejudices, and beliefs, which should never have an impact on or become patent in the relationship with their

patients. We should also prevent our mood and our experiences before the visit from influencing it. Let us not forget that listening to parents, establishing a dialog with our patients, and making an effort to understand their personal history will provide us with the indispensable elements to build a “therapeutic alliance”. They also get to the clinical setting with their own values, beliefs, and prejudices, which should be respected and should not interfere with a relationship that aims to be therapeutic, based on the satisfaction of those involved in the dialog and avoiding unnecessary conflicts.

The first step in these visits is answering the questions that triggered the consultation, which will not always be in line with the physician’s observations. For example, the parents of an infant are worried about their baby’s frequent regurgitation, but the pediatrician notices an abdominal mass; listening to parents and providing an answer to their queries will allow to subsequently propose studying the tumor. We should never forget that the main goal is building a “therapeutic alliance” with the patients and their families; compliance with research proposals and eventual treatment depend on the trust developed among those involved.

The human relationship has always been the key to a successful clinical medicine; it accounts for the sphere of medicine that can never be replaced by technology. Although in recent years many of our colleagues have reduced the time they spend speaking with their patients, either due to financial reasons or the increased number of visits, we should go back to appreciating “empathy” as the critical element in our healing or restorative activity. Taking charge, accepting, sharing, accompanying are frequent expressions in the clinical setting; we should not forget that, in all cases, they embody an attitude towards a worried or suffering family, who seeks our advice with hope, looking for understanding, relief, and, potentially, solutions.

The physician-patient and family relationship currently takes place in a bioethical context that has developed in line with technological advances. Children and their families are considered members of the team, they share exchanges and take part in decision-making; of course, such dialog should be appropriate for the patient’s age, level of understanding,



and development. These principles respect the Convention on the Rights of the Child, which Argentina endorsed in October 1990 through Law no. 23849. Children and adolescents will take us by surprise with their questions, their ability to adapt to disease, their collaboration, and the great resilience they display in the relationship with their pediatricians.

We are now living a particularly difficult period in terms of physical, psychological, and social health. The pandemic has transformed our lives and mainly affected the way we interact with one another. The distance, hiding our faces behind a mask, and words which now travel through technological means, including screens, have deeply transformed our communication and the possibilities of getting closer. Telemedicine, whose use has increased in the current situation, although practical, will never replace a face-to-face meeting. It is worth noting that, in the "clinical space", communication can be verbal and non-verbal, but, in addition, the place where this visit occurs has a greater influence on message transmission or reception. It is not the same to talk in a hall or an office or behind open or closed doors, with a desk between us or around a round table, and the location also matters, whether it is a hospital, a clinic, a private office or the

patient's house. In the hospital, communication will depend on the place of the meeting, whether a hospitalization ward or a private room. The clinical space also has its own protocols, which contribute to a better communication.

Choosing the place where we will meet with a child or adolescent and their family, preparing for such meeting, and adhering to professional rules are just some important steps that will benefit our patients. *Let us not forget that we are not friends with our patients and that we will never take their parents' role, but we may make huge contributions to their well-being and improve their quality of life through empathy, understanding, and dialog. The "humanistic brain", which never stops improving thanks to face-to-face meetings with patients and their families, thanks to reading, art, and life, will never be replaced by technology.*

Fernando Álvarez  
Professor of Pediatrics  
CHU-Sainte Justine  
University of Montreal, Canada

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.220>

**To cite:** Álvarez F. The past, present, and future role of pediatricians. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):220-221.

---

## Prohibition of the attachment bond in the Third Reich

Andrew Ivy, an expert in American medical ethics sent by the American Medical Association to testify in the Nuremberg Doctors' Trial, stated: "Had the profession taken a strong stand against the mass killing of sick Germans before the war, it is conceivable that the entire idea and technique of death factories for genocide would not have materialized. This sentinel genocide was largely conceived, led, and implemented by health professionals and scientists whose core duty should have been to protect the sick and the socially vulnerable".<sup>1</sup> A paradigm of such sinister account is embodied by Austrian pediatrician and psychiatrist Hans Asperger (1906-1980),<sup>2</sup> known for identifying Asperger syndrome, who actively assisted the Nazi regime

under the child "euthanasia" program; he sent dozens of children to the child psychiatric clinic Am Spiegelgrund in Vienna, where they were killed due to their "uneducable" psychiatric problems. A total of 789 children were killed there between 1940 and 1945.<sup>3</sup>

In May 2017, almost 100 scholars, educators, and medical professionals from around the world met in Western Galilee, Israel, to discuss medicine during and after the Holocaust. The conference resulted in the drafting of what is now known as the Galilee Declaration,<sup>4</sup> which affirms the Declaration of the Stockholm International Forum on the Holocaust and supplements it for health professions. It calls upon medical schools and other health care institutions to incorporate the

study of medicine and the Holocaust.<sup>5</sup>

Let's start by analyzing the early bonding experiences between the baby and the parents in those times. The Nazi regime urged German mothers to ignore the emotional needs of their young children, which was considered best to raise soldiers and hardened fans. It may be summed up as the story of separation between mothers and babies. Johanna Haarer, a pulmonologist, was publicized as an expert in child-rearing during the Nazi Germany. In 1934, during the second year of the Nazi dictatorship, Johanna Haarer published her book *The German Mother and Her First Child*, which mainly focuses on medical issues and infant care. However, it also certainly discussed a "correct" upbringing, an education in authoritarianism. Roughness, rigor, discipline, and distance: what Haarer disseminated in her guidelines embodied the zeitgeist. She recommended isolating newborn infants for 24 hours after birth, and then making them sleep in a separate room. Her advice specifically denied a sensitive care in the first months of life. She suggested as little attachment as possible. Leaving the baby crying in their room was part of the routine. Haarer advised mothers against picking up their babies out of the crib, caressing them, holding them in their lap or feeding them during the night. Thus, they would not "raise a tiny tyrant at home". The Nazis wanted children who lacked emotions and empathy, weakly bonded to others. Haarer, an enthusiast of the regime, sold 1.2 million books, which gained an almost biblical recognition among German homes. During the Nazi regime, the book served as the basis for education in German day care centers and homes, as well as for "Reich mothers training courses". Recommendations were considered modern for the time, promoted as scientifically solid, and got the attention of all parents who identified with the Nazi regime. Haarer believed that it was necessary for every German citizen to become a "useful member of the *Volksgemeinschaft* (people's community)" and firmly opposed child-rearing practices that encouraged children's individuality. Children had to learn to "become part of the community and subordinate their desires and efforts in the community's best interest".

Lastly, Haarer's work reflected and shaped child-rearing practices in line with the goals of the Hitler Youth. Parents were encouraged to have children who could become members of

the community, did not show signs of self-pity or self-indulgence, and were brave, obedient, and disciplined. Counseling centers and training courses for mothers based on Haarer's ideas became a tool to instill the Nazi ideology.

Studies have shown that Haarer's advice was actually traumatizing. The final, undisclosed goal of such methods was to form submissive subjects who would blindly follow any authority figure, even if their orders were cruel and absurd.

Haarer had five children. Gertrud Haarer, her younger daughter, publicly challenged her mother's legacy and wrote a book about Johanna Haarer's life and ideas. In an interview with the Bavarian television, while discussing her own childhood, Gertrud Haarer said: "I was apparently so traumatized that I believed I would never have children of my own".<sup>6</sup>

The perspective during the Third Reich is also related to what psychologist Alice Miller<sup>7</sup> (1923-2010) called poisonous pedagogy, a form of repressive education that prevailed in that time and aimed at subjugating children through different methods of physical punishment and mental manipulation.

Babies experience existential fear when they find themselves alone and hungry and do not receive any comfort from an attachment figure. Such trend contrary to the affectionate bond between an adult and a child was questioned in the 20<sup>th</sup> century by authors like René Spitz (1887-1974) and John Bowlby (1907-1990)—the latter was the author of the theory of attachment—, who exposed the negative impact that the separation of babies from their mothers during hospitalization (hospitalism) has on child survival. In our setting, in 1964, Florencio Escardó, M.D., was the first physician who took the initiative to allow mothers in the children's hospital ward led by him, not without resistance from the pediatric sector.<sup>8</sup>

The process leading towards respect of the attachment bond is still present: rooming-in instead of taking the baby to a nursery, skin-to-skin care instead of separation of the mother-child dyad at the moment of birth. In the first minutes and hours of life, there is a sensitive period during which the mother-child dyad needs to establish an intimate contact<sup>9</sup> so that their relationship subsequently develops in a favorable manner.

As physicians, we should always favor attachment, which is none other than the unique and specific relationship between two individuals

that tends to persist over time: caresses, kisses, lullabies, and loving prolonged eye contact<sup>10</sup> are what every human being needs to grow up free and healthy. ■

*Alejandro Jenik, M.D.<sup>a</sup> and Estela Grad, M.D.<sup>b</sup>*

- a. Associate of the Department of Neonatology, Division of Clinical Pediatrics. Hospital Italiano de Buenos Aires. Autonomous City of Buenos Aires. Task Force on Sleep Disorders and Sudden Infant Death, Sociedad Argentina de Pediatría.
- b. Task force on Sleep Disorders and Sudden Infant Death. Committee on Social Pediatrics, Sociedad Argentina de Pediatría.

*E-mail address:*

Alejandro Jenik, M.D.: [alejandrosjenik@hospitalitaliano.org.ar](mailto:alejandrosjenik@hospitalitaliano.org.ar)

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.221>

**To cite:** Jenik A, Grad E. Prohibition of the attachment bond in the Third Reich. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):221-223.

## REFERENCES

1. Ivy AC. Statement by Andrew C Ivy. In: Mistsherlich A, Mielke F (eds). *Doctors of infamy. The story of the Nazi medical crimes*. New York: Henry Schuman; 1949.
2. Czech H. Hans Asperger, National Socialism, and "race hygiene". In: *Nazi-era Vienna. Mol Autism*. 2018; 9;29.
3. Weindling P. From scientific object to commemorated victim: the children of the Spiegelgrund. *Hist Philos Life Sci*. 2013; 35(3):415-30.
4. The Galilee Declaration. The Second International Conference on Medicine in the Holocaust and Beyond. 7-11 May 2017. Western Galilee, Israel. [Accessed on: March 7<sup>th</sup>, 2021]. Available at: <http://mededirect.org/mimeh/galilee.cfm>
5. Roelcke V, Hildebrandt S, Reis S. Announcing the Lancet Commission on Medicine and the Holocaust: Historical Evidence, Implications for Today, Teaching for Tomorrow. *Lancet*. 2021; 397(10277):862-4.
6. Haarer J, Haarer G. *Die deutsche Mutter und ihr letztes Kind*. Hannover: Offizin-Verlag; 2012.
7. Miller A. *Por tu propio bien: raíces de la violencia en la educación del niño*. Barcelona: Tusquets; 2006.
8. Diamant A. Florencio Escardo: La Psicología -y las Psicologías- y la lucha contra los múltiples prejuicios. *Anu Investig (Fac Psicol Univ B Aires)*. 2007; 14:123-33.
9. Soto Conti C. Primera hora de vida: una ventana de oro. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2018; 3(3):167-78.
10. Klaus M, Kennell J. *La relación madre-hijo: impacto de la separación o pérdida prematura en el desarrollo de la familia*. Buenos Aires: Panamericana; 1978.

# Impacto de la pandemia por COVID-19 en la población pediátrica con apendicitis aguda: experiencia en un hospital general de tercer nivel

## *Impact of the COVID-19 pandemic on the pediatric population with acute appendicitis: Experience at a general, tertiary care hospital*

Dra. Carolina Percul<sup>a</sup>, Dra. Marion Cruz<sup>a</sup>, Dra. Alejandra Curiel Meza<sup>a</sup>,  
Dr. Germán González<sup>a</sup>, Dra. Luciana Lereendegui<sup>a</sup>, Dra. María C. Malzone<sup>e</sup>,  
Dr. Daniel Liberto<sup>a</sup>, Dr. Pablo Lobos<sup>a</sup>, Dr. Benjamín E. Imach<sup>a</sup>, Dr. Juan M. Moldes<sup>a</sup> y  
Dr. Julián Llera<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La apendicitis constituye la principal causa de abdomen agudo quirúrgico en pediatría. Durante la pandemia por COVID-19, se replantearon las estrategias de manejo y disminuyeron las consultas en las guardias, lo que podría asociarse a diagnósticos tardíos y complicaciones. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de la pandemia en los niños con apendicitis aguda.

**Métodos.** Estudio analítico retrospectivo comparativo de pacientes pediátricos con apendicitis aguda durante los cinco meses del confinamiento por COVID-19 versus los meses equivalentes del año previo. Se analizaron la incidencia, la clínica, el estadio, el abordaje quirúrgico y las complicaciones.

**Resultados.** Los casos totales de apendicitis se redujeron un 25 % (n = 67 versus n = 50 en 2020). El tiempo medio hasta la consulta fue de 24 horas en ambos períodos (p = 0,989). La incidencia de peritonitis fue del 44 % (n = 22) versus el 37 % (n = 22) (p = 0,22) en 2019. No se evidenció diferencia en los estadios de enfermedad de acuerdo con lo informado en los partes quirúrgicos. En 2019, todas las cirugías se realizaron por vía laparoscópica; en 2020, solo un 42 % (n = 21). La incidencia de complicaciones fue del 6 %, contra 7,5 % en el período previo (p = 0,75). Un paciente fue COVID-19 positivo.

**Conclusión.** A pesar de la reducción en el número de casos de apendicitis, no se evidenció una demora en la consulta en nuestra población. El mayor impacto se asoció a la readecuación del manejo, evitando el abordaje laparoscópico para reducir la diseminación del virus.

**Palabras clave:** Apendicitis, COVID-19, coronavirus, pandemia, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.224>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.224>

a. Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dra. Carolina Percul:  
carolina.percul@hospitalitaliano.org.ar

### Financiamiento:

Ninguno.

### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 8-12-2020

Aceptado: 18-2-2021

### INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda constituye la principal causa de abdomen agudo quirúrgico en la edad pediátrica. A pesar de su alta incidencia, el diagnóstico puede resultar un desafío en los niños debido a una relativa incapacidad, variable de acuerdo con la edad, para caracterizar y referir los síntomas, asociado a una menor especificidad de estos.<sup>1</sup>

En los pacientes con abdomen agudo quirúrgico de origen apendicular, el tratamiento de elección es la apendicectomía, que en nuestro medio se suele realizar por vía laparoscópica. Esta vía de abordaje se asocia a períodos de internación más breves, menor dolor y tasa de complicaciones posquirúrgicas respecto a la vía de abordaje convencional.<sup>2,3</sup>

Sin embargo, la pandemia por la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) obligó a una readecuación de los algoritmos de manejo tradicionales. Múltiples publicaciones recientes comparten las experiencias de distintos centros a nivel mundial en los que se modificó el manejo habitual para reducir el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes, evitar la intubación y anestesia necesarias en una cirugía,<sup>4-7</sup> reducir los tiempos quirúrgicos y favorecer el abordaje convencional por una teórica menor aerosolización del virus.<sup>8-11</sup>

El 20 de marzo de 2020 se declaró el inicio del aislamiento social preventivo y obligatorio en

**Cómo citar:** Percul C, Cruz M, Curiel Meza A, González G, et al. Impacto de la pandemia por COVID-19 en la población pediátrica con apendicitis aguda: experiencia en un hospital general de tercer nivel. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):224-229.



Argentina. A partir de ese momento, se observó una fuerte caída en las consultas en la Central de Emergencias Pediátricas. Esto planteó la hipótesis de un posible cambio en las características de los pacientes con apendicitis aguda: mayor demora en la consulta y, en consecuencia, una mayor incidencia de cuadros complicados y/o en estadios avanzados, con mayor tasa de complicaciones posoperatorias y tiempo de internación más prolongado.<sup>9,12-15</sup>

Al momento, no hemos encontrado informes nacionales sobre patologías no relacionadas con la enfermedad por coronavirus como la apendicitis aguda en el período de cuarentena estricta. En el presente estudio se analiza el impacto de la pandemia por COVID-19 en nuestra población de pacientes pediátricos con abdomen agudo quirúrgico secundario a apendicitis aguda durante el período de cuarentena estricta.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico retrospectivo. La población en estudio incluyó a todos los pacientes menores de 18 años, que fueron tratados en un hospital universitario de alta complejidad (Hospital Italiano de Buenos Aires) con diagnóstico de apendicitis aguda en los períodos entre el 20 de marzo y 20 de agosto del año 2020 y el mismo período del año anterior. Se excluyeron aquellos pacientes que fueron derivados a otros centros para su tratamiento y pacientes con otros diagnósticos de abdomen agudo que no fueran apendicitis.

Se analizaron las variables demográficas de la población, las relacionadas con la consulta (síntomas y tiempo desde el inicio de estos, estudios complementarios realizados), el estadio de la enfermedad (de acuerdo con lo informado por los cirujanos en el parte quirúrgico y al estudio anatomopatológico por diferido), el abordaje quirúrgico, el tiempo de internación y las complicaciones posoperatorias.

El diagnóstico de apendicitis fue realizado en las centrales de emergencia de ambas sedes del hospital (ubicadas en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y en San Justo, provincia de Buenos Aires) según la clínica, el laboratorio y, en algunos casos, ecografía y/o tomografía. En nuestro centro, se modificó el algoritmo de manejo incorporando testeos prequirúrgicos para COVID-19, que se realizaron mediante análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de muestras de hisopado nasofaríngeo, siempre que el estado clínico del paciente permitiera

la espera del resultado. A los fines de evitar la posible aerosolización del virus a través del neumoperitoneo, se reservó la vía laparoscópica exclusivamente para pacientes con resultados negativos para COVID-19; se realizaron cirugías abiertas en los pacientes positivos o en los casos en los que no se pudiera aguardar el resultado. En ningún caso un paciente recibió tratamiento médico exclusivo ni fue dado de alta con sospecha de apendicitis.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación el primero de octubre de 2020 bajo el número 5794. No se obtuvo consentimiento informado de los pacientes por ser un estudio retrospectivo.

Con aproximadamente 15 apendicectomías mensuales, se estimó un tamaño muestral de 150 cirugías en ambos períodos, por lo que se realizó una estimación de poder para un test de proporciones independientes a dos colas con un alfa de 0,05. En el análisis descriptivo, los datos cuantitativos se expresaron como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango, según la distribución de los datos. Los datos cualitativos se expresaron como frecuencia absoluta y relativa. Para las comparaciones entre los períodos de tiempo, se utilizó la prueba de chi cuadrado o test de Fisher según supuestos para los datos cualitativos y test de t o Wilcoxon para los datos cuantitativos, según la distribución de los datos. Se consideró como límite para la significancia estadística un valor de menor o igual a 0,05. El análisis estadístico se realizó con el software R versión 4.0.2®.

## RESULTADOS

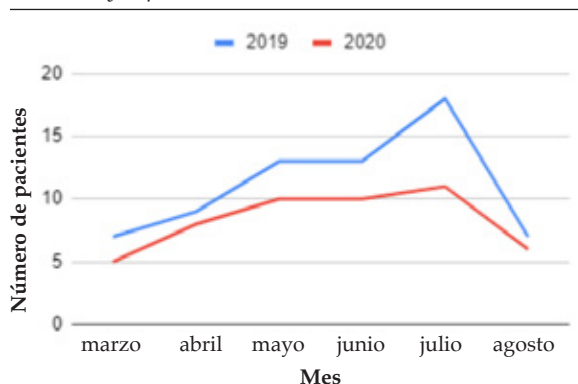
Se analizaron un total de 117 pacientes pediátricos atendidos en ambos períodos analizados. De estos, 50 pacientes corresponden al período comprendido entre el 20 de marzo y 20 de agosto de 2020, durante los cuales se llevó adelante el confinamiento por la pandemia por COVID-19. Los restantes 67 pacientes corresponden al mismo período del año previo, tomado como control. La distribución de pacientes por mes fue equivalente en ambos períodos con una menor cantidad de pacientes durante el período de la pandemia (Figura 1).

La media y desvío estándar (DE) de edad fue de 11,5 años ( $11,8 \pm 4$  durante la pandemia, y  $10,8 \pm 3$  el año previo) ( $p = 0,649$ ). La distribución por sexo fue homogénea, con una proporción de varones de 52 % (26/50) y 55 % (37/67) durante y antes de la pandemia, respectivamente

( $p = 0,874$ ). De los pacientes analizados, el porcentaje de afiliación a la cobertura médica propia del Hospital Italiano es similar en ambos períodos: 40 % (27/67) en 2019 y 38 % (19/50) en 2020; los otros pacientes tenían cobertura de otras obras sociales y empresas de medicina prepaga.

Respecto a la presentación clínica de los pacientes, la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la consulta en la Central de Emergencias Pediátricas fue de 24 horas en ambos períodos (con un rango de 4 horas a 4 días en 2019 y de 3 horas a 5 días en 2020) ( $p = 0,989$ ). La presentación clínica de los pacientes al momento de la consulta se describe en la *Tabla 1*.

FIGURA 1. Distribución de pacientes por mes en el período estudiado y el período control



Un 44 % ( $n = 22$ ) presentó peritonitis en el período correspondiente a la pandemia, contra 37 % ( $n = 22$ ) el año previo ( $p = 0,59$ ). En la *Figura 2* se grafican los hallazgos intraoperatorios del estadio de la apendicitis de acuerdo con el parte quirúrgico realizado por el cirujano a cargo en cada caso.

Se realizó la exploración quirúrgica en todos los pacientes con sospecha clínica y por exámenes complementarios de apendicitis aguda. En ningún caso se decidió tratamiento conservador con antibioticoterapia exclusivamente. En el período previo a la pandemia, la vía laparoscópica fue el abordaje de elección en todos los casos (67/67). Durante la pandemia, se realizó laparoscopia en 21 pacientes con hisopado prequirúrgico negativo para COVID-19 (42 %). En este período, la duración media de la cirugía por esta vía de abordaje fue de 82 minutos (DE: 28). Se realizó apendicectomía convencional en 28 pacientes sin hisopado prequirúrgico (56 %) y en un paciente COVID-19 positivo (2 %), con una duración media de 58 minutos (DE: 17). El tiempo transcurrido desde el ingreso a la institución y el inicio de la cirugía fue de 8 horas (DE: 4) en el período previo y de 11 horas (DE: 5) en 2020, luego de la implementación del uso de hisopado prequirúrgico.

En la evolución clínica de los pacientes se evidenciaron, en ambos períodos analizados, un tiempo de internación promedio de 3 días ( $\pm 2$  días), un requerimiento total de

TABLA 1. Presentación clínica de los pacientes al momento de la consulta

Presentación clínica	Total ( $n = 117$ )	Período de control ( $n = 67$ )	Período estudiado (pandemia por COVID-19) ( $n = 50$ )	Valor de $p$
Tiempo a la consulta en horas (mediana, rango)	24 (3-120)	24,00 (4-96)	24 (3-120)	0,989
Dolor abdominal	117 (100 %)	67 (100 %)	50 (100 %)	0,001
Vómitos	65 (55,6 %)	39 (58,2 %)	26 (52 %)	0,631
Fiebre	30 (25,6 %)	17 (25,4 %)	13 (26 %)	0,930
Diarrea	18 (15,4 %)	10 (14,9 %)	8 (16 %)	0,870
Leucocitos (mediana, RIC)	15,050 (12,700-18,108)	15,000 (12,700- 17,941)	15,200 (13,202- 18,175)	0,521
Ecografía compatible con apendicitis (del total a quienes se realizó ecografía)	76/112 (67,9 %)	41/66 (62,1 %)	35/46 (76,08 %)	0,119
Tomografía compatible con apendicitis (sobre el total a quienes se realizó tomografía)	4/5	2/3	2/2	0,363

RIC: rango intercuartílico.

antibióticos de 7 días (DE: 4) con una media de 3 días (DE: 1,9) de antibioticoterapia por vía intravenosa. Los pacientes operados por vía laparoscópica presentaron una media de tiempo para la realimentación de 26 horas (DE: 13,6) y un tiempo de internación promedio de 3 días (DE: 2), mientras que los abordados por vía convencional comenzaron la tolerancia oral a las 34 horas (DE: 28,7) y permanecieron internados por 4 días (DE: 1,8) en promedio. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Durante el primer mes posoperatorio se registró una tasa de complicación del 6 % (3/50) en el período de pandemia y un 7,5 % (5/67) en el período de control ( $p = 0,75$ ). Si bien corresponden en su mayoría a complicaciones leves como infecciones de herida quirúrgica que recibieron tratamiento médico, dos pacientes necesitaron una reexploración quirúrgica en el período 2019 (por colección intraabdominal y oclusión intestinal por bridas) con evolución posterior favorable. Ningún paciente requirió una segunda intervención en el período correspondiente a la pandemia.

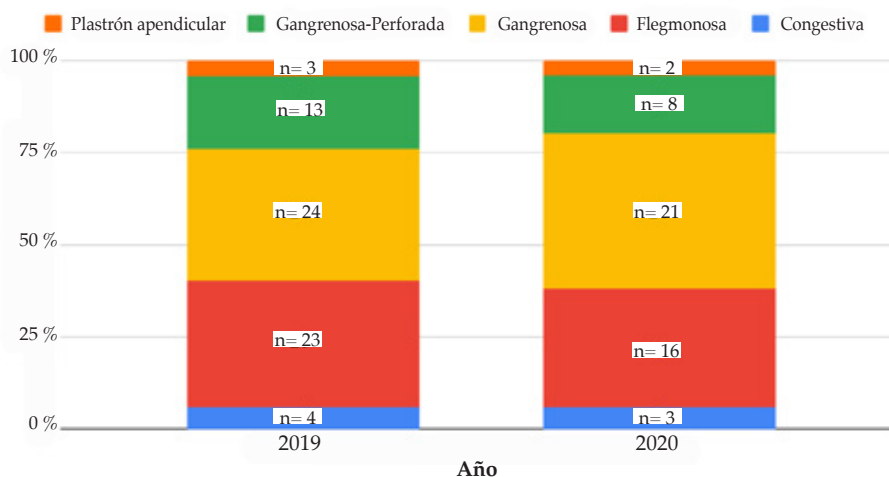
## DISCUSIÓN

En los últimos meses, centros médicos de diferentes partes del mundo publicaron sus experiencias respecto a la presentación de los pacientes con patologías de urgencia no relacionadas con la infección por COVID-19, como la apendicitis aguda, tanto en la población pediátrica como en adultos. Los resultados presentados son muy variables. Algunos

centros describen una disminución de casos, y asocian esta reducción a una menor cantidad de consultas de los pacientes en las centrales de emergencia.<sup>12,16</sup> Otros grupos mostraron una consulta más tardía por causas diferentes a la infección por coronavirus en este período, lo que se asoció a una mayor tasa de apendicitis perforadas y complicadas.<sup>13</sup> En nuestro centro, no se observó una diferencia significativa respecto al tiempo a la consulta desde el inicio de los síntomas, ni respecto al estadio de la enfermedad. Sin embargo, se constató una reducción del 25 % del número total de pacientes atendidos con apendicitis aguda en el período correspondiente a la pandemia. Esta diferencia puede deberse al número bajo relativo de casos y no necesariamente tiene relación directa con la situación epidemiológica. A su vez, se debe considerar que el estudio se realizó en un hospital privado, donde se atienden exclusivamente pacientes con cobertura por obras sociales y empresas de medicina prepaga. Es posible que la experiencia de centros del subsistema público sea diferente.

En lo que respecta a las manifestaciones clínicas, los pacientes analizados en ambos períodos se presentaron con síntomas predominantemente gastrointestinales. El conocimiento creciente en relación con la COVID-19, sugiere que estos pueden ser los síntomas iniciales (e incluso, en ocasiones, los únicos presentes) vinculados al síndrome inflamatorio multisistémico por SARS-CoV-2, la manifestación con inflamación sistémica y falla

FIGURA 2. Hallazgos intraoperatorios en las apendicitis en cada período



multiorgánica causada por el virus.<sup>17</sup> Un estudio realizado con 44 pacientes pediátricos describe la presencia de síntomas gastrointestinales en un 84 % de los pacientes, y un 75 % se presenta sin síntomas respiratorios graves. A su vez, se ha demostrado una mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales en pacientes pediátricos con COVID-19, en comparación con los adultos.<sup>18</sup> De este modo, la infección por coronavirus debe ser un diagnóstico diferencial para considerar en los pacientes que se presentan con un abdomen agudo, y valorar cada caso en particular.

Gracias a la rápida difusión de información en este contexto, los países que padecieron la pandemia en los meses previos al pico epidemiológico en nuestro país publicaron su experiencia, no solo en cuanto a la incidencia de esta patología, sino también relacionada con los aspectos técnicos puntuales de la cirugía. Existen publicaciones que describen beneficios y riesgos del uso de la laparoscopia. Quienes no sugieren el uso de esta técnica argumentan que esta podría aumentar la aerosolización del virus y el tiempo de cirugía sería mayor, lo que incrementaría la exposición del personal de salud a un mayor riesgo de contagio.<sup>19,20</sup> A favor de su uso, se justifica la falta de evidencia confiable sobre la mayor aerosolización del virus y que esta vía de abordaje se asocia a una menor estancia hospitalaria, con una disminución del riesgo de contagio para los pacientes durante su internación.<sup>21</sup> La falta de estudios de tipo ensayo clínico hace que se extrapole la mayoría de la información a partir de experiencias previas con otros virus o agentes patógenos. En base a la información obtenida previamente, en nuestro centro se decidió reservar la vía laparoscópica solo para los pacientes con hisopado prequirúrgico negativo para COVID-19. En los casos positivos o desconocidos se realiza la cirugía abierta y en manos del cirujano con mayor experiencia presente, a los fines de reducir el tiempo quirúrgico. Esto se tradujo en un aumento significativo del número de apendicectomías realizadas en forma abierta, lo cual era excepcional en nuestro centro antes de la pandemia.

Al comparar a los pacientes de acuerdo con el abordaje quirúrgico utilizado, la duración de la cirugía fue menor en los pacientes operados por vía abierta respecto a la laparoscópica, y no se observó una diferencia significativa en cuanto al tiempo de estancia hospitalaria, el inicio de realimentación o el requerimiento de antibióticos

y analgésicos entre ambos grupos.

Hasta donde tenemos conocimiento, este sería el primer trabajo que notifica la incidencia y presentación de los pacientes pediátricos con apendicitis aguda en la población pediátrica durante la pandemia en nuestro país. Se trata de la experiencia de un hospital general de tercer nivel del ámbito privado que, si bien es un centro de referencia y derivación de pacientes a nivel nacional y regional, representa solo una parte del sector de salud. Por otro lado, contamos con la limitación adicional vinculada a la naturaleza retrospectiva del trabajo.

## CONCLUSIONES

A pesar de la reducción en el número de casos de apendicitis aguda en la población pediátrica en el período estudiado, no se observó un impacto significativo sobre la presentación clínica y gravedad de los casos en nuestro hospital. Al momento, la vía de abordaje, con evitación de la laparoscopia para reducir la diseminación del virus, parece ser el cambio más significativo causado por la pandemia. ■

## REFERENCIAS

1. Glass CC, Rangel SJ. Overview and diagnosis of acute appendicitis in children. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(4):198-203.
2. Biondi A, DiStefano C, Ferrara F, Bellia A, et al. Laparoscopic versus open appendectomy: A retrospective cohort study assessing outcomes and cost-effectiveness. *World J Emerg Surg.* 2016; 30;11(1):44.
3. Brügger L, Rosella L, Candinas D, Güller U. Improving outcomes after laparoscopic appendectomy: A population-based, 12-year trend analysis of 7446 patients. *Ann Surg.* 2011; 253(2):309-13.
4. Kvasnovsky CL, Shi Y, Rich BS, Glick RD, et al. Limiting hospital resources for acute appendicitis in children: Lessons learned from the U.S. epicenter of the COVID-19 pandemic. *J Pediatr Surg.* 2020;S0022-3468(20)30444-9 [En prensa].
5. Collard M, Lakkis Z, Loriau J, Mege D, et al. Antibiotics alone as an alternative to appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults: Changes in treatment modalities related to the COVID-19 health crisis. *J Visc Surg.* 2020; 157(3S1):S33-42.
6. Jones BA, Slater BJ. Non-operative management of acute appendicitis in a pediatric patient with concomitant COVID-19 infection. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2020;59:101512.
7. Verma S, Garg P, Verma A, Sirohi V. Careful Non-operative Management with Surveillance of Acute Appendicitis During COVID-19 Pandemic. *Indian J Surg.* 2020;1-2. [En prensa]
8. Scott C, Lambert A. Managing appendicitis during the COVID-19 pandemic in the UK. *Br J Surg.* 2020;107(8):e271.
9. Dreifuss NH, Schlottmann F, Sadava EE, Rotholtz NA. Acute appendicitis does not quarantine: surgical outcomes of laparoscopic appendectomy in COVID-19 times. *Br J Surg.* 2020; 107(10):e368-9.



10. Ngaserin SHN, Koh FH, Ong BC, Chew MH. COVID-19 not detected in peritoneal fluid: a case of laparoscopic appendectomy for acute appendicitis in a COVID-19-infected patient. *Langenbecks Arch Surg.* 2020; 405(3):353-5.
11. Wexner SD, Cortés-Guiral D, Gilshtein H, Kent I, et al. COVID-19: impact on colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2020; 22(6):635-40.
12. Velayos M, Muñoz-Serrano AJ, Estefanía-Fernández K, Sarmiento Caldas MC, et al. Influencia de la pandemia por coronavirus 2 (SARS-Cov-2) en la apendicitis aguda. *An Pediatr (Barc).* 2020; 93(2):118-22.
13. Snapiri O, Rosenberg Danziger C, Krause I, Kravarusic D, et al. Delayed diagnosis of paediatric appendicitis during the COVID-19 pandemic. *Acta Paediatr.* 2020; 109(8):1672-6.
14. English W, Habib Bedwani N, Smith C, Shatkar V. Investigation and management of suspected appendicitis during the COVID-19 pandemic. *Br J Surg.* 2020; 107(9):e337-8.
15. Romero J, Valencia S, Guerrero A. Acute Appendicitis During Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Changes in Clinical Presentation and CT Findings. *J Am Coll Radiol.* 2020; 17(8):1011-3.
16. Zvizdic Z, Vranic S. Decreased number of acute appendicitis cases in pediatric population during the COVID-19 pandemic: Any link? *J Pediatr Surg.* 2020; 56(1):199-200.
17. Bolia R, Ranjan R, Bhat NK. Recognising the Gastrointestinal Manifestation of Pediatric Coronavirus Disease 2019. *Indian J Pediatr.* 2020; 88(1):101-2.
18. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, et al. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology.* 2020; 159(4):1571-4.e2.
19. Polites SF, Azarow KS. Perspectives on Pediatric Appendicitis and Appendectomy During the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020; 30(4):356-7.
20. Zheng MH, Boni L, Fingerhut A. Minimally Invasive Surgery and the Novel Coronavirus Outbreak: Lessons Learned in China and Italy. *Ann Surg.* 2020; 272(1):e5-6.
21. Montalva L, Haffreingue A, Ali L, Clairot S, et al. The role of a pediatric tertiary care center in avoiding collateral damage for children with acute appendicitis during the COVID-19 outbreak. *Pediatr Surg Int.* 2020; 36(12):1397-405.

---

## Artículos seleccionados

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

**Arch Dis Child.** 2021 Feb;106(2):108-110.

**Abriendo Puertas: una práctica sugerida para profesionales médicos para cuando un niño podría comenzar a hablar de un abuso infantil** (Marchant R, et al. *Opening doors: suggested practice for medical professionals for when a child might be close to telling about abuse*)

**Comentario:** Dra. Patricia Zagalsky. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad de Buenos Aires.

---

**Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.** 2021 Jan 15:fetalneonatal-2020-320486.

**Resultados de un enfoque uniformemente activo para los bebés nacidos entre las 22 y 24 semanas de gestación** (Söderström F, et al. *Outcomes of a uniformly active approach to infants born at 22–24 weeks of gestation*)

**Comentario:** Dr. José M. Ceriani Cernadas. Editor *Archivos Argentinos de Pediatría*.

---

**Lancet Child Adolesc Health.** 2021 Mar;5(3):167-177.

**Alteraciones en neuroimágenes en niños con infección por SARS-CoV-2: Estudio colaborativo multicéntrico, multinacional** (Lindan CE, et al. *Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study*)

**Comentario:** Dra. Silvia N. Tenembaum. Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad de Buenos Aires.

---

**Arch Dis Child.** 2021 Jan;106(1):58-61.

**Uso de la oximetría para la detección de la apnea obstructiva del sueño en pediatría: ¿es suficiente una noche y son 6 horas demasiado?** (Galway NC, et al. *Use of oximetry to screen for paediatric obstructive sleep apnoea: is one night enough and is 6 hours too much?*)

**Comentario:** Dra Vivian Leske. Unidad de Sueño. Servicio de Neumonología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad de Buenos Aires.

---

**JAMA Pediatr.** 2021 Apr 12;e206364.

**Mortalidad infantil asociada con la exposición prenatal a opioides** (Leyenaar JK, et al. *Infant mortality associated with prenatal opioid exposure*)

**Comentario:** Dr. José M. Ceriani Cernadas. Editor *Archivos Argentinos de Pediatría*.

---

**J Cyst Fibros.** 2021 Jan;20(1):25-30

**Características clínicas de la infección por SARS-CoV-2 en niños con fibrosis quística: estudio observacional internacional** (Bain R, et al. *Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: An international observational study*)

**Comentario:** Dr. Fernando Rentería. Servicio de Neumonología. Hospital Sor Ludovica de La Plata. Buenos Aires.

---

# Impact of the COVID-19 pandemic on the pediatric population with acute appendicitis: Experience at a general, tertiary care hospital

Carolina Percul, M.D.<sup>a</sup>, Marion Cruz, M.D.<sup>a</sup>, Alejandra Curiel Meza, M.D.<sup>a</sup>, Germán González, M.D.<sup>a</sup>, Luciana Lereendegui, M.D.<sup>a</sup>, María C. Malzone, M.D.<sup>a</sup>, Daniel Liberto, M.D.<sup>a</sup>, Pablo Lobos, M.D.<sup>a</sup>, Benjamín E. Imach, M.D.<sup>a</sup>, Juan M. Moldes, M.D.<sup>a</sup> and Julián Llera, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Appendicitis is the leading cause of surgical acute abdomen in pediatrics. During the COVID-19 pandemic, management strategies were reassessed and the number of visits to the emergency department dropped down, which may be associated with delayed diagnoses and complications. The objective of this study was to analyze the impact of the pandemic on children with acute appendicitis.

**Methods.** Analytical, retrospective, comparative study of pediatric patients with acute appendicitis in the 5 months of COVID-19 lockdown versus the same period in the previous year. Incidence, clinical data, stage, surgical approach, and complications were analyzed.

**Results.** The total number of appendicitis cases went down by 25 % (n = 67 versus n = 50 in 2020). The mean time to consultation was 24 hours in both periods ( $p = 0.989$ ). The incidence of peritonitis was 44 % (n = 22) versus 37 % (n = 22) ( $p = 0.22$ ) in 2019. No differences were observed in terms of appendicitis stage based on surgery reports. In 2019, all surgeries were laparoscopic; while in 2020, only 42 % (n = 21). The incidence of complications was 6 % versus 7.5 % in the previous period ( $p = 0.75$ ). One patient was COVID-19 positive.

**Conclusion.** Although in our population the number of appendicitis cases dropped down, consultation was not delayed. The greater impact was associated with the reformulation of management strategies, in which the laparoscopic approach is avoided to reduce virus transmission.

**Key words:** *appendicitis, COVID-19, coronavirus, pandemic, child.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.224>

a. Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:  
Carolina Percul, M.D.:  
carolina.percul@hospitalitaliano.org.ar

Funding:  
None.

Conflict of interest:  
None.

Received: 12-8-2020  
Accepted: 2-18-2021

**To cite:** Percul C, Cruz M, Curiel Meza A, González G, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the pediatric population with acute appendicitis: Experience at a general, tertiary care hospital. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):224-229.

## INTRODUCTION

Acute appendicitis is the leading cause of surgical acute abdomen in the pediatric age. In spite of its high incidence, diagnosis may be a challenge in children due to their relative inability -depending on age- to describe and refer symptoms, associated with a lower specificity.<sup>1</sup>

Among patients with acute abdomen due to appendix inflammation, the treatment of choice is appendectomy, which in our setting is usually performed via the laparoscopic approach. This is associated with a shorter length of stay and a lower level of pain and rate of complications after surgery in relation to the traditional surgical approach.<sup>2,3</sup>

However, the new coronavirus disease (COVID-19) pandemic mandated the reassessment of traditional management algorithms. Several recent publications have described experiences from worldwide sites where the usual management was modified to reduce the length of stay, prevent the intubation and anesthesia necessary during surgery,<sup>4-7</sup> reduce surgical times, and favor the conventional approach due to an alleged lower virus aerosolization.<sup>8-11</sup>

On March 20<sup>th</sup>, 2020, Argentina established a preventive and mandatory social isolation policy. From that moment, the number of visits to the Pediatric Emergency Department dropped abruptly. This led to the hypothesis of a potential change in the characteristics of patients with acute appendicitis: a

longer delay in consultation and, therefore, a higher incidence of complicated conditions and/or advanced stages, a higher rate of postoperative complications, and a longer length of stay.<sup>9,12-15</sup>

To date, no national reports have been published about diseases not related to coronavirus, such as acute appendicitis, during the strict lockdown period. This study analyzes the impact of the COVID-19 pandemic on our population of pediatric patients with surgical acute abdomen secondary to acute appendicitis during the strict lockdown period.

## POPULATION AND METHODS

This was a retrospective, analytical study. The study population included all patients younger than 18 years seen at a tertiary care teaching hospital (Hospital Italiano de Buenos Aires) who were diagnosed with acute appendicitis between 03-20-2020 and 08-20-2020 and in the same period in 2019. Patients referred to other facilities for treatment and those diagnosed with acute abdomen secondary to conditions other than appendicitis were excluded.

The following variables were analyzed: population demographics, consultation-related variables (symptoms and time since symptom onset, supplementary tests performed), disease stage (based on what surgeons noted in the surgical report and the subsequent pathological study), surgical approach, length of stay, and postoperative complications.

Appendicitis was diagnosed at both Emergency Departments of the hospital (located in the Autonomous City of Buenos and San Justo, province of Buenos Aires) based on clinical and laboratory data and, in some cases, an ultrasound and/or computed tomography. In our site, the management algorithm was modified with the introduction of preoperative COVID-19 testing, performed by polymerase chain reaction (PCR) of nasopharyngeal swabs, as long as the patient's clinical condition allowed waiting for results. In order to prevent a potential aerosolization of viral particles via the pneumoperitoneum, the laparoscopic approach was exclusively reserved for COVID-19 negative patients; open surgeries were done in positive patients or those in whom results could not be awaited. No patient received an exclusive medical treatment or was discharged with suspected appendicitis.

The study was approved by the Research Protocol Ethics Committee on 10-1-2020 under number 5794. No informed consent was obtained

because this was a retrospective study.

With approximately 15 appendectomies performed each month, the sample size was estimated at 150 surgeries in both periods, so the power for a two-tailed test for independent proportions with an 0.05 alpha was estimated. In the descriptive analysis, quantitative data were expressed as mean and standard deviation (SD) or as median and range, based on data distribution. Qualitative data were described as absolute and relative frequency. Comparisons between periods were done using a  $\chi^2$  test or Fisher's test, based on assumptions for qualitative data, and a t test or a Wilcoxon test for quantitative data, based on data distribution. A  $p$  value  $\leq 0.05$  was considered the threshold for statistical significance. The statistical analysis was performed with the R software, version 4.0.2.

## RESULTS

A total of 117 pediatric patients seen in both studied periods were analyzed. Of these, 50 patients were from the period between 03-20-2020 and 08-20-2020, corresponding to the COVID-19 lockdown. The remaining 67 patients corresponded to the same period of 2019, and made up the control group. Patient distribution by month was equivalent in both periods with a lower number of patients during the pandemic period (*Figure 1*).

The mean and standard deviation (SD) for age was 11.5 years ( $11.8 \pm 4$  during the pandemic, and  $10.8 \pm 3$  the previous year) ( $p = 0.649$ ). Distribution by sex was homogeneous, with a ratio of 52 % males (26/50) and 55 % females (37/67) during and after the pandemic, respectively ( $p = 0.874$ ). Among studied patients, the percentage of members who were directly affiliated to the Hospital Italiano health insurance program was similar in both periods: 40 % (27/67) in 2019 and 38 % (19/50) in 2020; the remaining patients had coverage from workers' unions health insurance organizations and private health insurance companies.

In relation to patients' clinical presentation, the median time since symptom onset until consultation to the Emergency Department was 24 hours in both periods (range: 4 hours-4 days in 2019 and 3 hours-5 days in 2020) ( $p = 0.989$ ). The clinical presentation of patients at the time of consultation is described in *Table 1*.

Peritonitis was observed in 44 % ( $n = 22$ ) of patients during the pandemic versus 37 % ( $n = 22$ ) in 2019 ( $p = 0.59$ ). *Figure 2* shows a plot of

intraoperative findings corresponding to the stage of appendicitis based on the surgical report made by the surgeon in charge of each case.

Surgical exploration was performed in all patients with clinical suspicion, and supplementary tests were done for acute appendicitis. No patient was managed conservatively with antibiotics only. In the period before the pandemic, a laparoscopic approach was the choice in all cases (67/67). During the pandemic, a laparoscopy was performed in 21 patients with a negative COVID-19 test before surgery (42%). In this period, the mean duration

of laparoscopic surgery was 82 minutes (SD: 28). A conventional appendectomy was done in 28 patients without a COVID-19 test before surgery (56%) and in 1 positive patient (2%), and the procedure lasted a mean of 58 minutes (SD: 17). The time since admission until surgery initiation was 8 hours (SD: 4) in the 2019 period and 11 hours (SD: 5) in 2020, after the implementation of the pre-surgery COVID-19 test.

The clinical course of patients showed that, in both studied periods, the average length of stay was 3 days ( $\pm 2$  days), antibiotic therapy lasted 7 days (SD: 4) with a mean of 3 days (SD: 1.9) of IV antibiotic administration. In patients who underwent laparoscopy, the mean time to food reintroduction was 26 hours (SD: 13.6) and the average length of stay was 3 days (SD: 2), whereas those who underwent a conventional procedure attempted oral tolerance induction at 34 hours (SD: 28.7) and their average length of stay was 4 days (SD: 1.8). Such differences were not statistically significant.

During the first month after surgery, the rate of complications was 6% (3/50) in the pandemic period and 7.5% (5/67) in the control period ( $p = 0.75$ ). Although most complications were mild, e.g., medically treated surgical wound infection, two patients required a revision surgical exploration during the 2019 period (due to intra-

FIGURE 1. Distribution of patients by month in the study and control periods

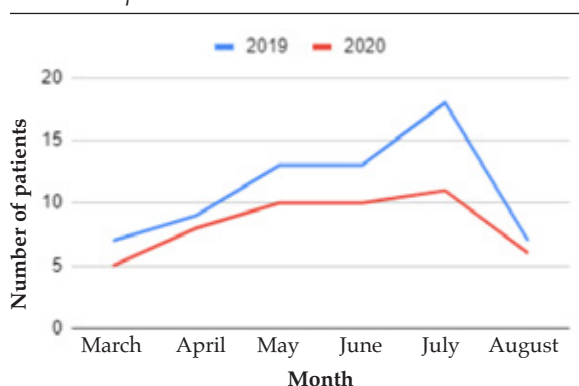


TABLE 1. Clinical presentation of patients at the time of consultation

Clinical presentation	Total (n = 117)	Control period (n = 67)	Study period (COVID-19 pandemic) (n = 50)	p value
Time to consultation in hours (median, range)	24 (3-120)	24.00 (4-96)	24 (3-120)	0.989
Abdominal pain	117 (100%)	67 (100%)	50 (100%)	0.001
Vomiting	65 (55.6%)	39 (58.2%)	26 (52%)	0.631
Fever	30 (25.6%)	17 (25.4%)	13 (26%)	0.930
Diarrhea	18 (15.4%)	10 (14.9%)	8 (16%)	0.870
Leukocytes (median, IQR)	15 050 (12 700-18 108)	15 000 (12 700-17 941)	15 200 (13 202-18 175)	0.521
Ultrasound compatible with appendicitis (among all patients with ultrasound)	76/112 (67.9%)	41/66 (62.1%)	35/46 (76.08%)	0.119
Computed tomography compatible with appendicitis (among all patients with computed tomography)	4/5	2/3	2/2	0.363

IQR: interquartile range.



abdominal collection and intestinal obstruction because of adhesions) with a subsequent favorable course. No patient required a revision surgery in the pandemic period.

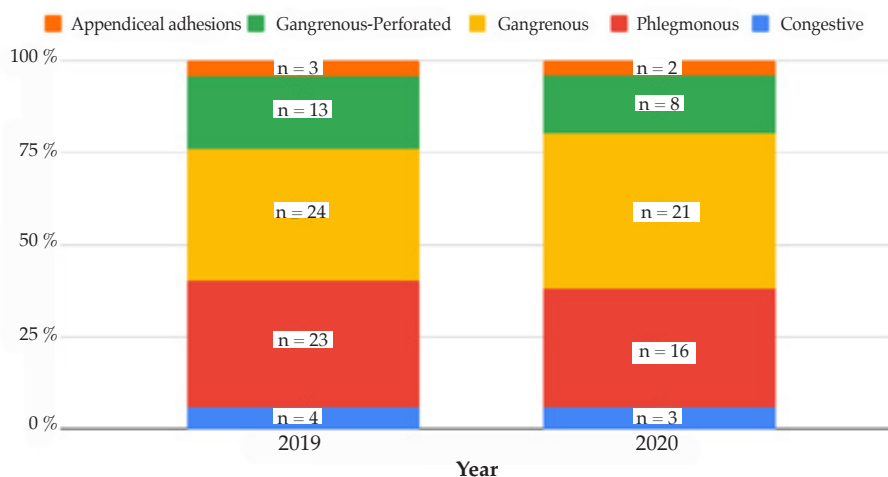
### DISCUSSION

In recent months, different medical facilities worldwide published articles about their experience in relation to the clinical presentation of emergency conditions not related to COVID-19, such as acute appendicitis, both in children and adults. The outcomes vary greatly. Some sites described a reduction in the number of cases, which was associated with a lower number of consultations to emergency departments.<sup>12,16</sup> In other groups, it was observed that, in this period, consultations were delayed due to reasons other than coronavirus infection, which was associated with a higher rate of perforated, complicated appendicitis.<sup>13</sup> In our site, no significant differences were observed in terms of time to consultation since symptom onset or based on the stage of the disease. However, the total number of patients seen with acute appendicitis during the pandemic period reduced by 25 %. Such difference may be due to the relatively low number of cases and is not necessarily directly related to the epidemiological situation. Also, it is worth noting that the study was carried out in a private hospital that caters only patients with coverage from workers' unions health insurance organizations and private health insurance companies. The experience in a public health system may be different.

In relation to clinical manifestations, patients analyzed in both periods presented with mainly gastrointestinal symptoms. The increasing knowledge about COVID-19 suggests that these may be the initial symptoms (sometimes, even the only symptoms observed) of SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome, a condition with systemic inflammation and multiple organ failure caused by the virus.<sup>17</sup> A study conducted in 44 pediatric patients described the presence of gastrointestinal symptoms in 84 % of patients, and 75 % had no severe respiratory symptoms. Reports have also demonstrated a higher frequency of gastrointestinal symptoms in pediatric patients with COVID-19 compared to adults.<sup>18</sup> This way, coronavirus infection should be included in the differential diagnosis of patients presenting with acute abdomen, and each case should be assessed individually.

Thanks to the rapid dissemination of information in this context, countries affected by the pandemic prior to the epidemic peak in Argentina published their experience about the incidence of COVID-19 and in relation to surgery-specific technical aspects. Other publications describe the risks and benefits of a laparoscopic approach. Authors who do not suggest using this technique argue that it may increase the aerosolization of viral particles and surgery duration, which would, in turn, result in a greater exposure of health care staff to a higher risk for infection.<sup>19,20</sup> In favor of the laparoscopic approach, there is not enough reliable evidence about virus aerosolization and it is associated

FIGURE 2. Intraoperative appendicitis findings in each period



with a shorter length of stay, with a reduced risk for intra-hospital infection among patients during hospitalization.<sup>21</sup> Due to the lack of clinical trials, most information is extrapolated from prior experiences with other viruses or pathogens. Based on previously obtained information, in our site, the laparoscopic approach has been reserved exclusively for COVID-19 negative patients prior to surgery. Patients with a positive or unknown result undergo an open surgery in the hands of the most experienced surgeon available, so as to reduce the surgical time. This has translated into a significant increase in the number of open appendectomies, which were the exception in our site before the pandemic.

The comparison of patients based on the surgical approach showed that the procedure was shorter in patients undergoing an open surgery compared to a laparoscopy; and no significant differences were observed in terms of length of stay, food reintroduction or antibiotics and analgesics requirement between both groups.

To our knowledge, this is the first study about the incidence and presentation in pediatric patients with acute appendicitis during the pandemic in Argentina. This is the experience in a general, tertiary care, private hospital which, although it works as a referral facility for patients at a regional and national level, accounts for only one sector of the health care system. In addition, a limitation of this study is its retrospective nature.

## CONCLUSIONS

Although the number of acute appendicitis cases in the pediatric population was lower during the study period, in our hospital, no significant impact was observed in terms of clinical presentation and severity. To date, the surgical approach, avoiding a laparoscopic procedure to reduce virus transmission, appears to be the most significant change resulting from the pandemic. ■

## REFERENCES

- Glass CC, Rangel SJ. Overview and diagnosis of acute appendicitis in children. *Semin Pediatr Surg.* 2016; 25(4):198-203.
- Biondi A, DiStefano C, Ferrara F, Bellia A, et al. Laparoscopic versus open appendectomy: A retrospective cohort study assessing outcomes and cost-effectiveness. *World J Emerg Surg.* 2016; 30;11(1):44.
- Brügger L, Rosella L, Candinas D, Güller U. Improving outcomes after laparoscopic appendectomy: A population-based, 12-year trend analysis of 7446 patients. *Ann Surg.* 2011; 253(2):309-13.
- Kvasnovsky CL, Shi Y, Rich BS, Glick RD, et al. Limiting hospital resources for acute appendicitis in children: Lessons learned from the U.S. epicenter of the COVID-19 pandemic. *J Pediatr Surg.* 2020; S0022-3468(20)30444-9 [In press].
- Collard M, Lakkis Z, Loriau J, Mege D, et al. Antibiotics alone as an alternative to appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults: Changes in treatment modalities related to the COVID-19 health crisis. *J Visc Surg.* 2020; 157(3S1):S33-42.
- Jones BA, Slater BJ. Non-operative management of acute appendicitis in a pediatric patient with concomitant COVID-19 infection. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2020; 59:101512.
- Verma S, Garg P, Verma A, Sirohi V. Careful Non-operative Management with Surveillance of Acute Appendicitis During COVID-19 Pandemic. *Indian J Surg.* 2020; 1-2. [In press]
- Scott C, Lambert A. Managing appendicitis during the COVID-19 pandemic in the UK. *Br J Surg.* 2020; 107(8):e271.
- Dreifuss NH, Schlottmann F, Sadava EE, Rotholtz NA. Acute appendicitis does not quarantine: surgical outcomes of laparoscopic appendectomy in COVID-19 times. *Br J Surg.* 2020; 107(10):e368-9.
- Ngaserin SHN, Koh FH, Ong BC, Chew MH. COVID-19 not detected in peritoneal fluid: a case of laparoscopic appendectomy for acute appendicitis in a COVID-19-infected patient. *Langenbecks Arch Surg.* 2020; 405(3):353-5.
- Wexner SD, Cortés-Guiral D, Gilshtein H, Kent I, et al. COVID-19: impact on colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2020; 22(6):635-40.
- Velayos M, Muñoz-Serrano AJ, Estefanía-Fernández K, Sarmiento Caldas MC, et al. Influencia de la pandemia por coronavirus 2 (SARS-Cov-2) en la apendicitis aguda. *An Pediatr (Barc).* 2020; 93(2):118-22.
- Snapiro O, Rosenberg Danziger C, Krause I, Kravarusic D, et al. Delayed diagnosis of paediatric appendicitis during the COVID-19 pandemic. *Acta Paediatr.* 2020; 109(8):1672-6.
- English W, Habib Bedwani N, Smith C, Shatkar V. Investigation and management of suspected appendicitis during the COVID-19 pandemic. *Br J Surg.* 2020; 107(9):e337-8.
- Romero J, Valencia S, Guerrero A. Acute Appendicitis During Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Changes in Clinical Presentation and CT Findings. *J Am Coll Radiol.* 2020; 17(8):1011-3.
- Zvizdic Z, Vranic S. Decreased number of acute appendicitis cases in pediatric population during the COVID-19 pandemic: Any link? *J Pediatr Surg.* 2020; 56(1):199-200.
- Bolia R, Ranjan R, Bhat NK. Recognising the Gastrointestinal Manifestation of Pediatric Coronavirus Disease 2019. *Indian J Pediatr.* 2020; 88(1):101-2.
- Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, et al. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology.* 2020; 159(4):1571-4.e2.
- Polites SF, Azarow KS. Perspectives on Pediatric Appendicitis and Appendectomy During the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020; 30(4):356-7.
- Zheng MH, Boni L, Fingerhut A. Minimally Invasive Surgery and the Novel Coronavirus Outbreak: Lessons Learned in China and Italy. *Ann Surg.* 2020; 272(1):e5-6.

21. Montalva L, Haffreingue A, Ali L, Clairot S, et al. The role of a pediatric tertiary care center in avoiding collateral

damage for children with acute appendicitis during the COVID-19 outbreak. *Pediatr Surg Int.* 2020;36(12):1397-405.

# Niños con trasplante de progenitores hematopoyéticos admitidos en una unidad de cuidados intensivos: análisis de la sobrevida y los factores predictivos de mortalidad

*Children admitted to a pediatric intensive care unit after hematopoietic stem cell transplantation: Analysis of survival and predictors of mortality*

Dr. Silvio F. Torres<sup>a</sup>, Dr. Thomas Iolster<sup>a</sup>, Dr. Pablo J. Reyes Haczek<sup>a</sup>, Dr. Mariano Berro<sup>a</sup>  
Dr. Pablo G. Longo<sup>a</sup>, Dr. Alejandro J. Siaba Serrate<sup>a</sup>, Dr. Eduardo J. Schnitzler <sup>†</sup>,  
Dr. Guillermo Chantada<sup>a</sup> y Dr. Gustavo D. Kusminsky<sup>a</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) en niños es un procedimiento no exento de complicaciones graves. El ingreso de esta población a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) se asocia con elevada mortalidad.

**Objetivos:** Analizar la sobrevida y los factores predictivos de la mortalidad en niños que recibieron TPH e ingresaron a la UCIP y elaborar un modelo predictivo de mortalidad en esta población.

**Materiales y métodos:** Revisión retrospectiva de niños y adolescentes que recibieron un TPH entre el 01/01/2005 y el 31/12/2019 e ingresaron a la UCIP de un hospital universitario de alta complejidad.

**Resultados:** De un total de 264 niños que recibieron el trasplante, 114 ingresaron a la UCIP. La mortalidad general fue del 29 % (n = 34). El tipo de trasplante, enfermedad basal, evento de neutropenia febril, infección por citomegalovirus, insuficiencia respiratoria, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), quimioterapia mieloablativa y desnutrición previa se asociaron con tasas de mortalidad más elevadas. En el análisis multivariado, la EICH (razón de posibilidades [OR, por su sigla en inglés]: 2,23; intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %]: 1,92-2,98), la necesidad de ventilación mecánica invasiva (OR: 2,47; IC95 %: 1,39-5,73), el trasplante de donante alternativo (OR: 1,58; IC 95 %: 1,14-2,17) y la desnutrición previa (OR: 1,78; IC 95 %: 1,223-3,89) se asociaron con mayor mortalidad.

**Conclusión:** En la población estudiada, dos de cada tres niños que recibieron TPH e ingresaron a la UCIP sobrevivieron. La EICH, ventilación mecánica, trasplante de donante alternativo y desnutrición previa fueron factores predictivos de mortalidad.

**Palabras clave:** trasplante de células madre hematopoyéticas, enfermedad injerto contra huésped, desnutrición, ventilación mecánica.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.230>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.230>

**Cómo citar:** Torres SF, Iolster T, Reyes Haczek PJ, Berro M, et al. Niños con trasplante de progenitores hematopoyéticos admitidos en una unidad de cuidados intensivos: análisis de la sobrevida y los factores predictivos de mortalidad. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):230-237.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento terapéutico validado en pediatría tanto para algunas patologías oncológicas como para otras no oncológicas y, en algunos casos, constituye la única herramienta terapéutica.

La sobrevida de esta población oscila entre el 38 % y el 71 %.<sup>1-3</sup> Esta variabilidad se explicó en gran parte por la diferencia entre los centros que solo realizaban trasplantes autólogos y otros que incluían un número alto de injertos alogénicos no relacionados.

Durante la última década, numerosos estudios han analizado cohortes grandes de niños admitidos en UCIP luego del TPH. Las condiciones anteriores al trasplante y la enfermedad de base (tumores sólidos, inmunodeficiencias congénitas graves y enfermedades metabólicas, entre otras) se han asociado con mala evolución del

a. Hospital  
Universitario  
Austral. Pilar,  
Provincia de Buenos  
Aires, Argentina.

**Correspondencia:**  
Dr. Silvio F. Torres:  
silviot68@gmail.com

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-8-2020  
Aceptado: 6-1-2021



cuadro clínico postrasplante, aunque otras hipótesis contrastan estas aseveraciones y focalizan la discusión en el tipo de trasplante (autólogo, alógeno relacionado y no relacionado).<sup>4,7</sup>

En diferentes informes desde 1999 hasta la fecha se puede destacar que la morbilidad y la mortalidad asociadas han disminuido de manera notable en las últimas décadas debido al uso de regímenes de acondicionamiento con menor toxicidad, cambios en las pautas de inmunosupresión y mejoría en los tratamientos de soporte.<sup>8-10</sup> Sin embargo, el riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante aún existe: la EICH, tanto en su presentación aguda como en su forma crónica es el factor de riesgo más importante y, en segundo lugar, se hallan las infecciones.<sup>11,12</sup> En consonancia con lo comentado, se han desarrollado puntajes predictivos como el *Pediatric Early Warning Score for Pediatric Oncology* y la Evaluación de Alerta Temprana (EVAT), que permiten explorar métodos para la identificación temprana de pacientes con riesgo elevado de deterioro clínico y, así, comenzar un manejo temprano.<sup>8,13,14</sup>

En nuestro país, se han analizado puntajes de predicción para cohortes de niños con TPH,<sup>15</sup> pero hasta la fecha no existen estudios que revelen la evolución de esta población de niños que ingresan en la UCIP. Por este motivo, se decidió realizar un análisis de una cohorte retrospectiva de pacientes admitidos en la UCIP, con el objetivo de sumar evidencia en esta área de interés.

## OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio fueron analizar la sobrevida y los factores relacionados con la mortalidad de niños ingresados en una UCIP luego de recibir un TPH y elaborar un modelo predictivo de mortalidad en esta población.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, análisis de una cohorte retrospectiva de niños y adolescentes menores de 16 años que recibieron TPH y necesitaron cuidados críticos entre el 01/01/2005 y el 31/12/2019 en el Hospital Universitario Austral de la provincia de Buenos Aires, Argentina.

La institución es un centro de alta complejidad en el que se realizan TPH a pacientes de Argentina y países vecinos de América Latina. La UCIP está categorizada como nivel 3 de complejidad y registra 450 admisiones al año de pacientes críticos.

Criterios de inclusión: niños de más de un mes de vida y menores de 16 años en estado posterior a TPH admitidos en la UCIP, con una estancia de más de 24 horas.

Criterios de exclusión: niños cuya estancia en la UCIP fue de 24 horas o menor.

Los criterios de ingreso a UCIP fueron la necesidad de ventilación mecánica (invasiva o no invasiva), el soporte vasoactivo y terapias de reemplazo renal (hemofiltración continua y hemodiálisis). Los datos de los pacientes se ingresaron a una base de datos confeccionada *ad hoc*. La condición primaria que llevó al TPH fue clasificada en “enfermedad oncológica” o “enfermedad no oncológica”.

Las variables consignadas fueron la edad, el sexo, la mortalidad al egreso de la UCIP, la cantidad de días de estancia en la UCIP y estancia hospitalaria total, el índice pediátrico de mortalidad (PIM 2, por su sigla en inglés),<sup>16</sup> el tipo de trasplante (autólogo, alógeno relacionado histoiéntico, alógeno no relacionado o haploidéntico), el régimen de acondicionamiento, la necesidad de soporte de ventilación mecánica no invasiva e invasiva, el uso de fármacos vasopresores e inotrópicos, la necesidad de terapias de soporte renal y el soporte vital extracorpóreo (ECMO, por su sigla en inglés).

Se registraron los datos relacionados al trasplante, incluidos el tipo de trasplante, la fuente de células progenitoras, las características del donante y el régimen de acondicionamiento quimioterápico.

Se evaluó la presencia de sepsis documentada por la toma de dos hemocultivos, la desnutrición previa al ingreso a la UCIP (puntuación Z menor de 2 para el percentil de peso), viremia por citomegalovirus (CMV) confirmada por reacción en cadena de polimerasa (PCR, por su sigla en inglés) o por carga viral, fallo multiorgánico (FMO), neutropenia febril, EICH aguda, insuficiencia respiratoria definida por un índice de oxigenación (IO) mayor o igual a 6<sup>17,18</sup> (ver las definiciones en el *Anexo*).

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata 8.0®. Los datos continuos se expresaron como media +/- desviación estándar (DE) o mediana y el rango intercuartil (IQ, por su sigla en inglés); las variables se compararon mediante las pruebas de Student o de Wilcoxon. Los datos categóricos se expresaron como proporciones y porcentajes, y se compararon mediante la prueba de chi cuadrado o la prueba

de Fisher. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró significativo. Luego del análisis univariado inicial con base en la significancia de las variables, se realizó un análisis de regresión logística multivariada para evaluar la asociación de cada una de las variables regresoras con la variable resultado, que fue "mortalidad".

Se controlaron los efectos de las variables confundidoras y las interacciones entre ellas mediante la regresión logística. Se utilizaron las medidas de riesgo, con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %. Se elaboró un modelo predictivo de mortalidad en el que se analizaron su poder de calibración y de discriminación para evaluar su desempeño mediante la prueba Hosmer-Lemeshow y el análisis del área bajo la curva de sensibilidad y especificidad.

Según la bibliografía citada un informe de mortalidad variable de entre 31 % y 71 %, <sup>1-3</sup> se decidió asumir una mortalidad esperada del 57 %<sup>1</sup> como referencia y un error alfa del 0,05. Por lo tanto, se concluyó que se necesitaba una muestra de 106 pacientes para un poder del 90 %.

El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Evaluación de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral, acreditado por el Comité de Ética Central del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires con fecha 26/05/2017 (N° de expediente: CIE17-019). No se incluyó el consentimiento informado. Los datos del estudio se codificaron y almacenaron en una base creada *ad hoc*. Se permitió el acceso a los datos solo a los investigadores y los miembros del CIE. Se aclara que el estudio se realizó en una población vulnerable (menores de edad) y se trata de un estudio observacional sin posibilidad de daño a los pacientes, excepto por la confidencialidad de los datos, cuidada como se explicó más arriba.

## RESULTADOS

En el período de estudio se realizaron 264 trasplantes. De estos pacientes, 118 necesitaron ingresar a la UCIP, cuatro de ellos tuvieron una estancia de menos de 24 horas, por lo que se los excluyó del estudio. El análisis final incluyó 114 niños (Tabla 1).

De ellos, 19 niños (17 %) recibieron un trasplante autólogo (AUT), 38 (33 %) recibieron un trasplante alogénico relacionado histoidéntico (AR) mientras que 57 (50 %) recibieron trasplantes de donantes alternativos. En este último grupo se incluyeron los trasplantes haploidénticos (14) y los alogénicos no relacionados de cordón (21),

sangre periférica (7) y medula ósea (15).

La mortalidad de los pacientes que ingresaron a la UCIP fue de 29 % ( $n = 34$ ). De ellos, dos recibieron un trasplante AUT, nueve recibieron un trasplante AR y 23, de donante alternativo.

La sepsis fue la causa de ingreso a la UCIP más frecuente, con el 68 % ( $n = 77$ ), con rescate del microorganismo causal en 64 pacientes, seguida de insuficiencia respiratoria en el 22 % de los pacientes ingresados ( $n = 26$ ). Sin embargo, de los 114 pacientes ingresados, el 39 % ( $n = 45$ ) desarrolló insuficiencia respiratoria que requirió ventilación mecánica invasiva en algún momento de su estancia. En la Tabla 1 se describen todas las características de la población.

TABLA 1. Características de la población del estudio

Características de la población	N = 114
Trasplante autólogo	19
Trasplante alogénico relacionado	42
Trasplante donante alternativo	53
Edad en años*	10 (1-19)
Edad en meses*	
< 24	45 (41 %)
24-60	33 (31 %)
> 60	31 (28 %)
Sexo	
Masculino	63 (55 %)
Femenino	51 (45 %)
Índice pediátrico de mortalidad (PIM 2)*	12 (0,33-70,47)
Días desde TPH hasta el ingreso en la UCIP	21 (14-68)
Estancia hospitalaria (días)*	24 (3-21)
Estancia en UCIP (días)*	9 (3-29)
Mortalidad de pacientes admitidos en UCIP	34 (29 %)
<b>Diagnósticos</b>	
Enfermedad oncológica	
Leucemia linfoblástica aguda	30
Leucemia mieloide aguda	30
Aplasia medular	16
Tumores sólidos	24
Enfermedad no oncológica	
Enfermedad metabólica	9
Inmunodeficiencias	2
Enfermedades de depósito (tesaurismosis)	3
Desnutrición previa al TPH	42 (37 %)
Quimioterapia mieloablativa previa a la admisión en UCIP	48 (42 %)
Ventilación mecánica invasiva	45 (39 %)
Sepsis	77 (68 %)

\*Mediana, (rango intercuartílico [Pc25-75]).

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

El análisis univariado destacó que el trasplante con donante alternativo, la enfermedad oncológica, el sexo masculino, la neutropenia febril, la viremia por CMV, el FMO, la necesidad de ventilación mecánica invasiva, la EICH, la quimioterapia mieloablativa anterior y la desnutrición previa al trasplante se han asociado con mortalidad más elevada (Tabla 2).

En el análisis multivariado, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la EICH (OR: 2,23; IC 95 %: 1,92-2,98), la ventilación mecánica invasiva (OR: 2,47; IC 95 %: 1,39-5,73), el trasplante de donante alternativo (OR: 1,58; IC 95 %: 1,14-2,17) y la desnutrición previa (OR: 1,78; IC 95 %: 1,22-3,89) (Tabla 3). Este modelo mostró una capacidad óptima de discriminación cuando se lo evaluó con un área bajo la curva de sensibilidad y especificidad de 0,83 (Figura 1).

La literatura muestra una mortalidad variable de entre 31 % y 71 %, <sup>1-3</sup> por lo que se asumió una mortalidad esperada del 57 %<sup>1</sup> como referencia y un error alfa del 0,05. El poder de la muestra de este estudio para una incidencia de 29 % (IC 95 %:

21,6 -39,1) es superior al 90 %. Por otro lado, el registro de 34 eventos en la variable resultado (mortalidad) ha permitido incluir cuatro variables en el modelo de regresión logística múltiple.

## DISCUSIÓN

En la población estudiada, la mortalidad en UCIP es baja (29 %). Coincidente con otras series, la EICH, la necesidad de ventilación mecánica invasiva, el trasplante de donante alternativo y la desnutrición previa fueron factores de riesgo de mortalidad.<sup>2,3</sup>

Diferentes estudios han hecho foco en el estudio de factores de riesgo de esta población de niños vulnerables, cabe mencionar una serie de siete años de duración con 240 niños ingresados en la UCIP.<sup>7</sup> En ella, se concluye que la enfermedad de base, las infecciones posteriores al TPH, el tipo de quimioterapia y la necesidad de ventilación mecánica se asociaron con mortalidad más elevada. En el mismo estudio, los autores ponderan, luego del análisis multivariado, a la EICH como el mayor predictor de FMO. Con más detalle, se menciona que si el pulmón fue

Tabla 2. Análisis univariado

VARIABLES	OR	IC 95 %	P
Enfermedad oncológica	3,24	2,79-5,34	0,01
Trasplante donante alternativo	2,12	1,87-4,07	0,02
Neutropenia febril	2,13	1,23-9,33	0,04
Edad < 24 meses	1,24	0,42-5,98	0,05
Sexo masculino	1,75	1,02-2,67	0,03
Infección por CMV (viremia)	1,52	1,37-1,73	0,01
Fallo multiorgánico	2,01	1,65-4,70	0,00
Enfermedad de injerto contra huésped	1,47	1,89-4,78	0,02
Ventilación mecánica invasiva	2,34	1,17 - 5,23	0,03
Desnutrición previa al TPH	2,56	1,32-12,05	0,045
Quimioterapia mieloablativa antes del ingreso a la UCIP	0,65	2,26-7,07	0,01

OR: razón de posibilidad, por su sigla en inglés; P: valor de P; CMV: citomegalovirus; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Tabla 3. Análisis de regresión logística multivariada (modelo predictivo de mortalidad)

Factores de riesgo	OR	IC 95 %	P
Enfermedad de injerto contra huésped	2,23	1,92 - 2,98	0,03
Trasplante de donante alternativo	1,58	1,14 - 2,17	0,04
Desnutrición	1,78	1,22 - 3,89	0,02
Ventilación mecánica invasiva	2,47	1,39 - 5,73	0,01

OR: razón de posibilidades (por su sigla en inglés), IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %).

el primer órgano del fallo, se lo considera un predictor independiente de mortalidad elevada. Otro estudio grande que incluye 128 UCIP en 26 países concluye que en las unidades en las que se aceptan pacientes con TPH, se cuadruplica la mortalidad. En este informe, la sepsis fue la causa concurrente más importante, aunque también enfatizan la susceptibilidad de presentar neumonía asociada a la ventilación mecánica.<sup>14</sup>

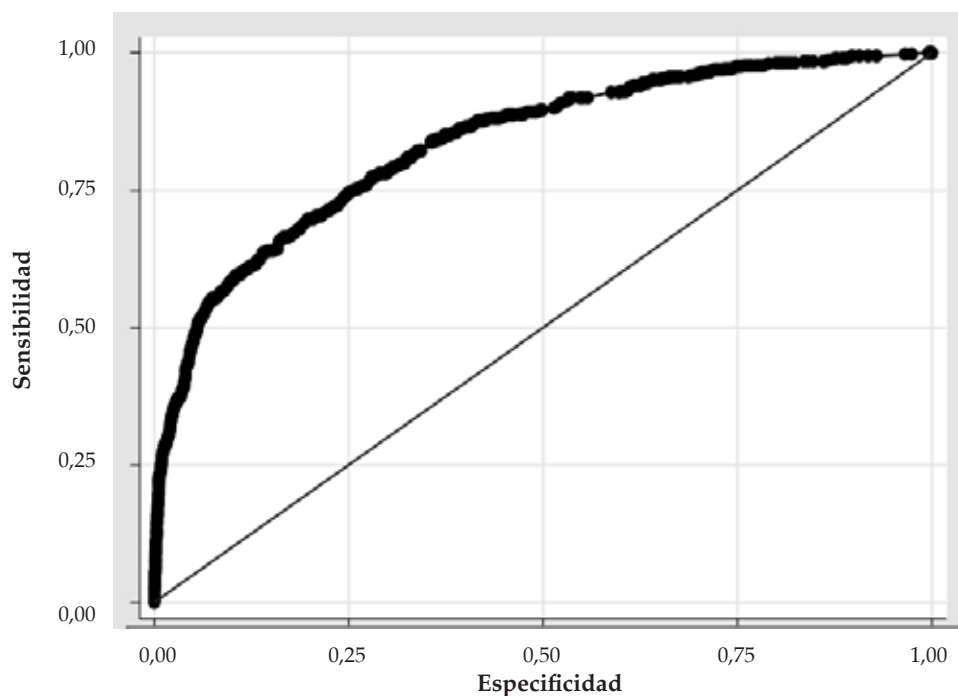
Las infecciones virales, bacterianas y por *Pneumocystis carinii* se incluyen entre el 90 % de las causas para el ingreso a UCIP. El principal factor asociado al incremento de la mortalidad en estos pacientes fue el uso de ventilación mecánica invasiva.<sup>2,19,20</sup> Al respecto, cabe citar un estudio que involucró a 260 pacientes ingresados en la UCIP después de TPH. Los resultados muestran un 48 % de sobrevida al alta en aquellos niños que requirieron ventilación mecánica invasiva. También aclaran que aquellos pacientes que necesitaron más de un evento de soporte ventilatorio invasivo (extubación fallida o reingresos a ventilación invasiva programados), la sobrevida descendía al 35 %.<sup>4</sup>

El principal aporte de este estudio es, quizás, sumar evidencia acerca de la desnutrición previa como predictor de mortalidad luego de despejar variables confundidoras en el análisis multivariado.

Los niños suelen desarrollar desnutrición después de tratamientos muy prolongados con quimioterapia, eventos intercurrentes de neutropenia febril con estancias hospitalarias prolongadas o durante la inducción del trasplante con regímenes de acondicionamiento mieloablativos. Un estudio reciente llevado a cabo en Nicaragua con un gran número de pacientes oncológicos ha demostrado que la desnutrición es prevalente en niños con cáncer que viven en países latinoamericanos no industrializados. En este estudio, los niños con desnutrición al momento del diagnóstico del cáncer tendrán morbilidad más elevada durante el tratamiento, mayor riesgo de abandono de este y una sobrevida menor.<sup>19</sup>

Es notoria la influencia que la desnutrición tiene sobre el retraso del tratamiento (ciclos de quimioterapia), incremento del riesgo de infecciones, retraso en la cicatrización de heridas y

FIGURA 1. Curva de sensibilidad y especificidad del modelo predictivo de mortalidad



Área bajo la curva ROC = 0,8355

AUC 0,83 (IC 95 %: 0,79-0,84)



escaras, menor calidad de vida y menor tolerancia o respuesta al TPH.<sup>21</sup>

En concordancia con los hallazgos del presente estudio, otros grupos observaron la importancia de la desnutrición en la evolución de los niños con cáncer, lo que sugiere que las intervenciones de recuperación nutricional en grupos con factores de riesgo elevado antes del trasplante pueden mejorar la morbilidad y la mortalidad. Así, intervenciones nutricionales simples tendrán una relación costo-beneficio alta, con disminución de los efectos tóxicos de las quimioterapias y regímenes acondicionantes pretrasplante, lo que redundará en una mejora de la sobrevida.<sup>2,21,22</sup>

Es necesario mencionar que los niños con desnutrición que requieren ventilación mecánica tienen un riesgo más elevado de sufrir neumonía asociada al ventilador y dificultades para un destete óptimo, a causa de una bomba muscular deficiente. El retraso en la salida de la ventilación mecánica resulta en estancias en UCIP más prolongadas y, por ende, más complicaciones.<sup>3,20,22,23</sup>

La fortaleza de este estudio radica en el análisis de 15 años sobre una cohorte de 264 pacientes en un único centro de TPH. Se realizó un análisis de las variables concurrentes para contrastar los resultados con la evidencia bibliográfica previa y así generar un informe sobre esta población vulnerable en Argentina.

En todos los niños incluidos en este estudio se aplicaron las políticas internacionales de calidad y seguridad del paciente, en unidades con flujo laminar, doble sellado de puertas, presión negativa, fármacos preparados en farmacia oncológica, controles de vigilancia epidemiológica institucional y rondas diarias de discusión con especialistas en oncología e infectología, enfermería, kinesiólogía respiratoria y terapia intensiva pediátrica. Estos factores contribuyen a mitigar sesgos que pueden presentar pacientes atendidos en diferentes instituciones o derivados luego del comienzo de la inducción con la quimioterapia acondicionante. Los datos analizados son relevantes para conocer el cuidado de esta población de niños en cuidados críticos, considerando los riesgos del procedimiento, la proporción elevada de trasplantes no relacionados y la EICH asociada.

No obstante, el hecho de que el estudio se realizó en un solo centro es una debilidad, ya que no representa la variabilidad ni validez de un estudio multicéntrico. Por lo tanto, los hallazgos del modelo predictivo deberían verificarse en

otra población de niños que ingresan a una UCIP luego de un TPH para una validación externa.

## CONCLUSIONES

En la población estudiada sobreviven dos de cada tres niños que han recibido TPH e ingresaron en UCIP. La EICH, la necesidad de ventilación mecánica invasiva, el trasplante de donante alternativo y la desnutrición previa fueron factores predictivos de mortalidad. ■

## Agradecimientos

A la Lic. Daniela Morelli por su aporte para la elaboración del manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Tomaske M, Bosk A, Eyrych M, Bader P, Niethammer D. Risks of mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2003;121(6):886-91.
2. Lindell RB, Gertz SJ, Rowan CM, McArthur J, et al. High Levels of Morbidity and Mortality among Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Recipients with Severe Sepsis: Insights from the Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies International Point Prevalence Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(12):1114-25.
3. Rowan CM, Smith LS, Loomis A, McArthur J, et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants: A Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(4):304-9.
4. Balit CR, Horan R, Dorofaeff T, Frndova H, et al. Pediatric hematopoietic stem cell transplant and intensive care: Have things changed? *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(3):e109-16.
5. Diaz MA, Vicent MG, Prudencio M, Rodriguez F, et al. Predicting factors for admission to an intensive care unit and clinical outcome in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2002;87(3):292-8.
6. Díaz De Heredia C, Moreno A, Olivé T, Iglesias J, Ortega JJ. Role of the intensive care unit in children undergoing bone marrow transplantation with life-threatening complications. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(2):163-8.
7. Chima RS, Daniels RC, Kim MO, Li D, et al. Improved outcomes for stem cell transplant recipients requiring pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(6):e336-42.
8. Lucchini G, Labopin M, Beohou E, Dalissier A, et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Children with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Transplantation in First Complete Remission. An Analysis on Behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(3):467-74.
9. McArthur J, Pettersen G, Jouvett P, Christensen M, Tamburro R. The care of critically ill children after hematopoietic SCT: A North American survey. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(2):227-31.
10. Van Gestel JJP, Bierings MB, Dauger S, Dalle JH, et al. Outcome of invasive mechanical ventilation after pediatric allogeneic hematopoietic SCT: Results from a prospective, multicenter registry. *Bone Marrow Transplant*.

- 2014;49(10):1287-92.
11. Piastra M, Fognani G, Franceschi A, Piastra M, et al. Pediatric intensive care unit admission criteria for haematooncological patients: A basis for clinical guidelines implementation. *Pediatr Rep.* 2011;3(2):e13.
  12. Warwick AB, Mertens AC, Ou Shu X, Ramsay NKC, Neglia JP. Outcomes following mechanical ventilation in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(8):787-94.
  13. Agulnik A, Forbes PW, Stenquist N, Rodriguez-Galindo C, Kleinman M. Validation of a Pediatric Early Warning Score in Hospitalized Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(4):e146-53.
  14. Duncan CN, Lehmann LE, Cheifetz IM, Greathouse K, et al. Clinical outcomes of children receiving intensive cardiopulmonary support during hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(3):261-7.
  15. Figueroa Turienzo CM, Cernadas C, Roizen M, Pizzi S, Staciuk R. Validación del índice de comorbilidad para trasplante hematopoyético en una cohorte retrospectiva de niños y adolescentes argentinos receptores de trasplante alogénico. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(4):337-42.
  16. Arias Lopez MP, Fernández AL, Ratto ME, Saligari L, et al. Pediatric Index of Mortality 2 as a predictor of death risk in children admitted to pediatric intensive care units in Latin America: A prospective, multicenter study. *J Crit Care.* 2015;30(6):1324-30.
  17. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(2):115-28.
  18. Lindell RB, Nishisaki A, Weiss SL, Traynor DM, et al. Risk of Mortality in Immunocompromised Children with Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2020;48(7):1026-33.
  19. Pribnow AK, Ortiz R, Báez LF, Mendieta L, Luna-Fineman S. Effects of malnutrition on treatment-related morbidity and survival of children with cancer in Nicaragua. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(11):e26590.
  20. Rowan CM, Gertz SJ, McArthur J, Fitzgerald JC, et al. Invasive Mechanical Ventilation and Mortality in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(4):294-302.
  21. Evans JC, Hirani SP, Needle JJ. Nutritional and Post-Transplantation Outcomes of Enteral versus Parenteral Nutrition in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Studies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(8):e252-9.
  22. Nichols DG, Walker LK, Wingard JR, Bender KS, et al. Predictors of acute respiratory failure after bone marrow transplantation in children. *Critical Care Med.* 1994;22(9):1485-91.
  23. Teagarden AM, Skiles JL, Beardsley AL, Hobson MJ, et al. Low serum albumin levels prior to pediatric allogeneic HCT are associated with increased need for critical care interventions and increased 6-month mortality. *Pediatr Transplant.* 2017;21(6): e13016.

## ANEXO

### Definiciones

- **Índice pediátrico de mortalidad** (PIM 2, por su sigla en inglés): es una escala que define el riesgo basal que tiene cada paciente ingresado a una unidad de cuidados pediátricos críticos, con base en puntuaciones clínicas y de laboratorio.<sup>16</sup>
- **Enfermedad de injerto contra huésped** (EICH): es el impacto del rechazo del injerto por parte del huésped, con el resultante daño tisular. Las manifestaciones involucran la piel, sistema gastrointestinal y los pulmones, entre los órganos afectados con mayor frecuencia. Se debe a la interacción entre la inmunidad innata y adaptativa del huésped, la respuesta inflamatoria con liberación de citocinas, la interacción con el sistema HLA y la respuesta a la quimioterapia condicionante e inmunosupresión antes y después del trasplante. Según el tiempo de evolución, se divide en hiperaguda (primera semana posterior al trasplante), aguda (siete a 100 días posteriores al trasplante) y crónica (desde 100 días hasta tres años posteriores al trasplante).<sup>2</sup>
- **Fallo multiorgánico** (FMO): es la insuficiencia de dos o más órganos o sistemas (respiratorio, cardiovascular, hematológico, hepático y renal, entre otros). Cuantos más órganos afecta, mayor es la mortalidad del paciente. La disfunción de cada órgano o sistema se define con parámetros clínicos y de laboratorio que demuestran la funcionalidad de cada uno de ellos.<sup>18</sup>
- **Neutropenia febril**: es el evento de fiebre en contexto de neutropenia definido como una temperatura  $\geq 38$  °C de toma oral (está contraindicada la toma rectal) y recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup> o  $< 1000$  células/mm<sup>3</sup> en descenso entre dos recuentos seguidos.<sup>4</sup>
- **Insuficiencia respiratoria**: según el consenso sobre la lesión pulmonar aguda pediátrica (PALICC, por su sigla en inglés) se define con base en el índice de oxigenación, el cual se calcula como el cociente entre la fracción inspirada de oxígeno (medida en %) y la presión parcial de oxígeno en sangre (mmHg) multiplicado por la presión media de la vía aérea. Según este índice, un valor  $\geq 6$  se define como insuficiencia moderada a grave.<sup>17</sup>
- **Tratamiento mieloablativo**: Se define a la quimioterapia previa al trasplante consistente en un esquema utilizado para autólogos generalmente y extensivo a otros trasplantes acorde el diagnóstico de base, llevando a la ablación medular.<sup>8</sup>
- **RIC**: Se define al régimen acondicionante previo al trasplante de intensidad reducida no tendiente a la ablación medular.<sup>8</sup>

# Children admitted to a pediatric intensive care unit after hematopoietic stem cell transplantation: Analysis of survival and predictors of mortality

Silvio F. Torres, M.D.<sup>a</sup>, Thomas Iolster, M.D.<sup>a</sup>, Pablo J. Reyes Haczek, M.D.<sup>a</sup>,  
Mariano Berro, M.D.<sup>a</sup>, Pablo G. Longo, M.D.<sup>a</sup>, Alejandro J. Siaba Serrate, M.D.<sup>a</sup>,  
Eduardo J. Schmitzler<sup>†</sup>, M.D.<sup>a</sup>, Guillermo Chantada, M.D.<sup>a</sup> and Gustavo D. Kusminsky, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction:** Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children is a procedure that is not exempt of severe complications. Admission to the pediatric intensive care unit (PICU) is associated with a high mortality rate. **Objectives:** To analyze survival and predictors of mortality among children who received a HSCT and were admitted to the PICU, and to develop a mortality prediction model in this population. **Materials and methods:** Retrospective review of children and adolescents who received a HSCT between January 1<sup>st</sup>, 2005 and December 31<sup>st</sup>, 2019 and were admitted to the PICU of a tertiary care teaching hospital.

**Results:** Out of 264 children receiving the transplant, 114 were admitted to the PICU. The overall mortality rate was 29 % (n = 34). The type of transplant, underlying disease, febrile neutropenia event, cytomegalovirus infection, respiratory failure, graft versus host disease (GVHD), myeloablative chemotherapy, and previous malnutrition were associated with higher mortality rates. In the multivariate analysis, GVHD (odds ratio [OR]: 2.23; 95 % confidence interval [CI]: 1.92-2.98), need for mechanical ventilation (OR: 2.47; 95 % CI: 1.39-5.73), alternative donor transplant (OR: 1.58; 95 % CI: 1.14-2.17), and previous malnutrition (OR: 1.78; 95 % CI: 1.22-3.89) were associated with a higher mortality rate.

**Conclusion:** In the studied population, 2 out of 3 children who received a HSCT and were admitted to the PICU survived. GVHD, mechanical ventilation, alternative donor transplant, and previous malnutrition were predictors of mortality.

**Key words:** hematopoietic stem cell transplantation, graft versus host disease, malnutrition, mechanical ventilation.

a. Hospital  
Universitario  
Austral. Pilar,  
Province of Buenos  
Aires, Argentina.

## E-mail address:

Silvio F. Torres, M.D.:  
silviot68@gmail.com

## Funding:

None.

## Conflict of interest:

None.

Received: 8-11-2020

Accepted: 1-6-2021

## INTRODUCTION

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a therapeutic procedure validated in pediatrics both for some types of cancer and other non-cancer diseases; and, in some cases, it is the only therapeutic tool.

Survival in this population ranges between 38 % and 71 %.<sup>1-3</sup> Such variability was mainly explained by the difference between centers that only performed autologous transplants and others that included a high number of unrelated allogeneic grafts.

In the past decade, several studies have analyzed large cohorts of children admitted to the PICU after receiving a HSCT. Pre-transplant conditions and underlying diseases (solid tumors, severe congenital immunodeficiencies, and metabolic disorders, among others) have been associated with a poor post-transplant clinical course, although other hypotheses contrast with these statements and focus the discussion on the type of transplant (autologous, related and unrelated allogeneic).<sup>4-7</sup>

Several reports since 1999 to date have highlighted that associated morbidity and mortality have decreased considerably in the last decades due to the use of reduced-toxicity conditioning regimens, changes in immunosuppression regimes, and improved support treatment.<sup>8-10</sup> However, the risk of transplant-related mortality still exists: GVHD, both in its acute and chronic forms, is the leading risk

**To cite:** Torres SF, Iolster T, Reyes Haczek PJ, Berro M, et al. Children admitted to a pediatric intensive care unit after hematopoietic stem cell transplantation: Analysis of survival and predictors of mortality. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):230-237.



factor, followed by infections.<sup>11,12</sup> In line with the above, prediction scores such as the Pediatric Early Warning Score for Pediatric Oncology and the Early Warning and Assessment Scale (*Escala de Valoración y Alerta Temprana*, EVAT) have been developed, which allow to explore methods for the early identification of patients at a high risk for clinical deterioration and thus initiate an early management.<sup>8,13,14</sup>

In Argentina, several prediction scores for cohorts of children with HSCT have been analyzed;<sup>15</sup> however, there are currently no studies revealing the course of this pediatric population admitted to the PICU. For this reason, we decided to perform an analysis of a retrospective cohort of patients admitted to the PICU in order to offer additional evidence in this area of interest.

## OBJECTIVES

The objectives of this study were to analyze survival and mortality-related factors in children admitted to the PICU after receiving a HSCT and develop a mortality prediction model in this population.

## MATERIALS AND METHODS

This was a descriptive and observational study analyzing a retrospective cohort of children and adolescents younger than 16 years who received a HSCT and required critical care between January 1<sup>st</sup>, 2005 and December 31<sup>st</sup>, 2019 at Hospital Universitario Austral, province of Buenos Aires, Argentina.

This is a tertiary care center where HSCTs are performed in patients from Argentina and neighboring countries from Latin America. Its PICU is classified as a level-3 unit, with 450 admissions of critically-ill patients per year.

Inclusion criteria: children older than 1 month and younger than 16 years who received a HSCT and were admitted to the PICU, with a length of stay of more than 24 hours.

Exclusion criteria: children with a length of PICU stay of 24 hours or less.

The PICU admission criteria were need for mechanical ventilation (invasive or non-invasive), vasoactive support, and renal replacement therapy (continuous hemofiltration and hemodialysis). Patients' data were entered into a specifically designed database. The primary condition leading to HSCT was classified as "cancer" or "non-cancer disease".

The variables included were age, sex, mortality

at PICU discharge, days of PICU stay and total hospital stay, pediatric index of mortality 2 (PIM2),<sup>16</sup> type of transplant (autologous, HLA-identical related allogeneic, unrelated or haploidentical allogeneic), conditioning regimen, need for non-invasive and invasive mechanical ventilation, vasopressor and inotropic use, need for renal support therapy, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

Transplant-related data were recorded, which included the type of transplant, the source of stem cells, donor's characteristics, and the chemotherapy conditioning regimen.

Sepsis documented by 2 blood cultures, malnutrition before PICU admission (Z-score < 2 for weight percentile), cytomegalovirus (CMV) viremia confirmed by polymerase chain reaction (PCR) or viral load, multiple organ failure (MOF), febrile neutropenia, acute GVHD, respiratory failure defined as an oxygenation index (OI)  $\geq 6$ <sup>17,18</sup> (see definitions in the *Annex*).

The statistical analysis was performed with the Stata<sup>®</sup> 8.0 software. Continuous data were described as mean +/- standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR); variables were compared using Student's or Wilcoxon's tests. Categorical data were expressed as proportions and percentages, and were compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's test. A *p* value < 0.05 was considered significant. After the initial univariate analysis based on variable significance, a multivariate logistic regression analysis was performed to assess the association of each regressor with the outcome variable, which was "mortality".

The effects of confounders and their interaction were controlled using a logistic regression. Risk measures, with their corresponding 95 % confidence intervals, were used. A mortality prediction model was developed and its calibration and discrimination power were analyzed to assess its performance using the Hosmer-Lemeshow test and an under the curve analysis for sensitivity and specificity.

Based on the cited bibliography which reported a mortality rate ranging between 31 % and 71 %, <sup>1-3</sup> an expected mortality rate of 57 %<sup>1</sup> was assumed as reference with a 0.05 type I error. Therefore, it was concluded that a sample consisting of 106 patients was required for a power of 90 %.

The study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the School of Biomedical Sciences of Universidad Austral, certified by the Central Ethics Committee of the Ministry of

Health of the Province of Buenos Aires, on May 26th, 2017 (File N° CIE17-019). No informed consent was included. Study data were coded and stored in a specifically designed database. Only the researchers and IRB members could access the database. It is worth noting that the study was conducted in a vulnerable population (minors) and that this is an observational study with no potential damage for patients, except for data confidentiality, which was protected as explained above.

## RESULTS

A total of 264 transplants were performed in the study period. Among these patients, 118 required PICU admission; 4 of them had a stay of less than 24 hours, so they were excluded from the study. The final analysis included 114 children (Table 1).

Among them, 19 children (17 %) received an autologous (AUT) transplant, 38 (33 %) received a HLA-identical related allogeneic (RA) transplant, whereas 57 (50 %) received alternative donor transplants. This last group included haploidentical transplants (14) and unrelated allogeneic transplants of cord blood (21), peripheral blood (7), and bone marrow (15).

The mortality rate of patients admitted to the PICU was 29 % (n = 34). Among them, 2 received an AUT transplant; 9, a RA transplant; and 23, an alternative donor transplant.

Sepsis was the most common cause for PICU admission, present in 68 % of cases (n = 77) with causative microorganism isolation in 64 patients, followed by respiratory failure in 22 % of admitted patients (n = 26). However, of the 114 admitted patients, 39 % (n = 45) developed respiratory failure requiring invasive mechanical ventilation at some point of their stay. Table 1 describes the characteristics of the population.

The univariate analysis highlighted that alternative donor transplant, cancer, male sex, febrile neutropenia, CMV viremia, MOF, need for invasive mechanical ventilation, GVHD, previous myeloablative chemotherapy, and pre-transplant malnutrition were associated with increased mortality (Table 2).

The multivariate analysis showed a statistically significant association between mortality and GVHD (OR: 2.23; 95 % CI: 1.92-2.98), invasive mechanical ventilation (OR: 2.47; 95 % CI: 1.39-5.73), alternative donor transplant (OR: 1.58; 95 % CI: 1.14-2.17), and previous malnutrition (OR: 1.78; 95 % CI: 1.22-3.89) (Table 3). This

model showed optimal discrimination capacity when assessed with an area under the curve for sensitivity and specificity of 0.83 (Figure 1).

A mortality rate ranging between 31 % and 71% was reported in the bibliography;<sup>1-3</sup> therefore, an expected mortality rate of 57 %<sup>1</sup> was assumed as reference with a 0.05 type I error. The power of this study sample for a 29 % incidence (95 % CI: 21.6-39.1) is higher than 90 %. In addition, the recording of 34 events in the outcome variable (mortality) has allowed to include 4 variables in the multiple logistic regression model.

TABLE 1. Characteristics of the study population

Characteristics of the population	N = 114
Autologous transplant	19
Related allogeneic transplant	42
Alternative donor transplant	53
Age in years*	10 (1-19)
Age in months*	
< 24	45 (41 %)
24-60	33 (31 %)
> 60	31 (28 %)
Sex	
Male	63 (55%)
Female	51 (45%)
Pediatric index of mortality 2 (PIM2)*	12 (0.33-70.47)
Days elapsed since HSCT until PICU admission	21 (14-68)
Length of hospital stay (days)*	24 (3-21)
Length of PICU stay (days)*	9 (3-29)
Mortality of patients admitted to the PICU	34 (29 %)
<b>Diagnoses</b>	
<b>Cancer</b>	
Acute lymphoblastic leukemia	30
Acute myeloid leukemia	30
Aplastic anemia	16
Solid tumors	24
<b>Non-cancer disease</b>	
Metabolic disorder	9
Immunodeficiency	2
Storage disease	3
Pre-HSCT malnutrition	42 (37 %)
Myeloablative chemotherapy before PICU admission	48 (42 %)
Invasive mechanical ventilation	45 (39 %)
Sepsis	77 (68 %)

\* Median, (interquartile range [Pc25-75]).

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation;

PICU: pediatric intensive care unit.

## DISCUSSION

In the studied population, the mortality rate at the PICU is low (29 %). Similarly to other series, GVHD, the need for invasive mechanical ventilation, alternative donor transplant, and previous malnutrition were risk factors for mortality.<sup>2,3</sup>

Different studies have focused on studying risk factors in this vulnerable pediatric population. It is worth mentioning a 7-year series with 240 children admitted to the PICU.<sup>7</sup> This series concluded that the underlying disease, post-HSCT infections, the type of chemotherapy, and the need for mechanical ventilation were associated with a higher mortality rate. In the same study, after conducting the multivariate analysis, the authors considered GVHD as the main predictor of MOF. In addition, they mention that, if the lung was the first affected organ, this is considered an independent predictor of elevated mortality. Another large study including 128 PICUs from 26 countries concludes that the mortality rate is four times higher in units admitting patients with HSCT. In this report, sepsis was the most important concurrent

cause, although the susceptibility of developing mechanical ventilation-associated pneumonia is also emphasized.<sup>14</sup>

Viral, bacterial, and *Pneumocystis carinii* infections are included among 90 % of causes for PICU admission. The main factor associated with increased mortality among these patients was the use of invasive mechanical ventilation.<sup>2,19,20</sup> In this regard, it is worth mentioning a study that included 260 patients admitted to the PICU after HSCT. Results show a 48 % survival rate at discharge among children who required invasive mechanical ventilation. They also point out that, among patients requiring more than 1 event of invasive ventilatory support (extubation failure or scheduled re-intubations with invasive ventilation), survival dropped to 35 %.<sup>4</sup>

Probably, the main contribution of this study is offering additional evidence about previous malnutrition as a predictor of mortality after removing confounders in the multivariate analysis.

Children tend to develop malnutrition after very long chemotherapy treatments, intercurrent febrile neutropenia events with long hospital

TABLE 2. *Univariate analysis*

Variables	OR	95 % CI	P
Cancer	3.24	2.79-5.34	0.01
Alternative donor transplant	2.12	1.87-4.07	0.02
Febrile neutropenia	2.13	1.23-9.33	0.04
Age < 24 months	1.24	0.42-5.98	0.05
Male sex	1.75	1.02-2.67	0.03
CMV infection (viremia)	1.52	1.37-1.73	0.01
Multiple organ failure	2.01	1.65-4.70	0.00
Graft versus host disease	1.47	1.89-4.78	0.02
Invasive mechanical ventilation	2.34	1.17-5.23	0.03
Pre-HSCT malnutrition	2.56	1.32-12.05	0.045
Myeloablative chemotherapy before PICU admission	0.65	2.26-7.07	0.01

OR: odds ratio; P: P value; CMV: cytomegalovirus;

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; PICU: pediatric intensive care unit.

TABLE 3. *Multivariate logistic regression analysis (mortality prediction model)*

Risk factors	OR	95 % CI	P
Graft versus host disease	2.23	1.92-2.98	0.03
Alternative donor transplant	1.58	1.14-2.17	0.04
Malnutrition	1.78	1.22-3.89	0.02
Invasive mechanical ventilation	2.47	1.39-5.73	0.01

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

stays or during transplant induction with myeloablative conditioning regimens. A recent study conducted in Nicaragua with a large number of cancer patients has demonstrated that malnutrition is prevalent among children with cancer living in non-industrialized Latin American countries. In this study, children with malnutrition at the time of cancer diagnosis had a higher morbidity rate during treatment, a higher risk for treatment dropout, and a lower survival rate.<sup>19</sup>

It is well known that malnutrition has an influence on treatment delay (chemotherapy cycles), an increased risk of infections, delayed wound and eschar healing, a lower quality of life, and reduced tolerance or response to HSCT.<sup>21</sup>

In line with the results of our study, other groups observed the importance of malnutrition in the course of children with cancer, suggesting that nutritional recovery interventions in groups with high risk factors before transplant may improve morbidity and mortality. In this way, simple nutritional interventions will have a high cost-benefit relation, reducing the toxic effects of

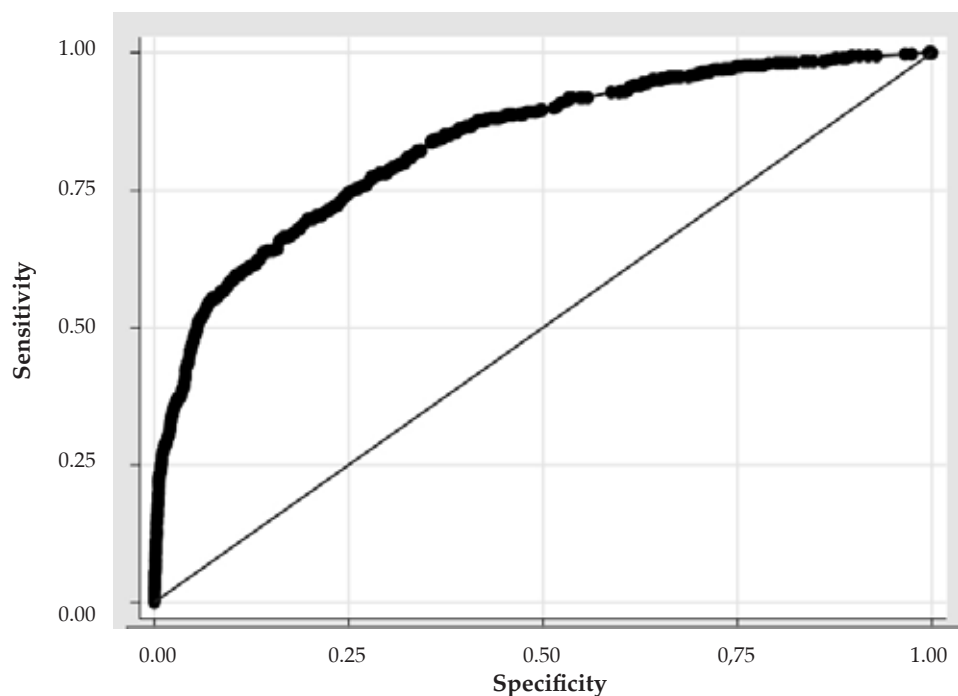
chemotherapy and pre-transplant conditioning regimens, which results in an improved survival rate.<sup>2,21,22</sup>

It is necessary to mention that children with malnutrition who require mechanical ventilation have a higher risk for ventilator-associated pneumonia and difficulties for an optimal weaning, due to a defective skeletal-muscle pump. Delayed weaning from mechanical ventilation results in longer PICU stays and, therefore, more complications.<sup>3,20,22,23</sup>

The strength of this study lies in the 15-year analysis of a cohort of 264 patients in a single HSCT center. An analysis of concurrent variables was done to compare the results with previous bibliographic evidence and thus produce a report on this vulnerable population in Argentina.

All children included in this study were subjected to international quality and patient safety policies, with laminar flow units, double door sealing, negative pressure, drug preparation in the oncology pharmacy, institutional epidemiological surveillance controls and daily discussions with specialists in oncology

FIGURE 1. Sensitivity and specificity curve of the mortality prediction model



Area under the ROC curve = 0.8355

AUC 0.83 (95 % CI: 0.79-0.84)



and infectious diseases, nursing, respiratory physical therapy, and pediatric intensive care. These factors helped to mitigate potential biases that may occur in patients treated at different facilities or referred after the start of induction with conditioning chemotherapy. The analyzed data are relevant to know the care provided to this pediatric population in the critical care unit, considering the risks of the procedure, the high proportion of unrelated transplants, and associated GVHD.

Nevertheless, a weakness of this study is that it was conducted in a single center, since it does not reflect the variability and validity of a multicenter study. Therefore, the findings of the prediction model should be verified in another pediatric population admitted to the PICU after HSCT for an external validation.

## CONCLUSIONS

In the studied population, 2 out of 3 children who have received a HSCT and have been admitted to the PICU survive. GVHD, the need for invasive mechanical ventilation, alternative donor transplant, and previous malnutrition were predictors of mortality. ■

## Acknowledgments

We would like to thank Daniela Morelli, B.S., for her contribution to the drafting of the manuscript.

## REFERENCES

1. Tomaske M, Bosk A, Eyrich M, Bader P, Niethammer D. Risks of mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2003; 121(6):886-91.
2. Lindell RB, Gertz SJ, Rowan CM, McArthur J, et al. High Levels of Morbidity and Mortality among Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Recipients with Severe Sepsis: Insights from the Sepsis PRevalence, OUtcomes, and Therapies International Point Prevalence Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(12):1114-25.
3. Rowan CM, Smith LS, Loomis A, McArthur J, et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants: A Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(4):304-9.
4. Balit CR, Horan R, Dorofaeff T, Frndova H, et al. Pediatric hematopoietic stem cell transplant and intensive care: Have things changed? *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(3):e109-16.
5. Díaz MA, Vicent MG, Prudencio M, Rodriguez F, et al. Predicting factors for admission to an intensive care unit and clinical outcome in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2002; 87(3):292-8.
6. Díaz De Heredia C, Moreno A, Olivé T, Iglesias J, Ortega JJ. Role of the intensive care unit in children undergoing bone marrow transplantation with life-threatening complications. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 24(2):163-8.
7. Chima RS, Daniels RC, Kim MO, Li D, et al. Improved outcomes for stem cell transplant recipients requiring pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13(6):e336-42.
8. Lucchini G, Labopin M, Beohou E, Dalissier A, et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Children with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Transplantation in First Complete Remission. An Analysis on Behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(3):467-74.
9. McArthur J, Pettersen G, Jouvett P, Christensen M, Tamburro R. The care of critically ill children after hematopoietic SCT: A North American survey. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46(2):227-31.
10. Van Gestel JPJ, Bierings MB, Dauger S, Dalle JH, et al. Outcome of invasive mechanical ventilation after pediatric allogeneic hematopoietic SCT: Results from a prospective, multicenter registry. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(10):1287-92.
11. Piastra M, Fognani G, Franceschi A, Piastra M, et al. Pediatric intensive care unit admission criteria for haematooncological patients: A basis for clinical guidelines implementation. *Pediatr Rep*. 2011; 3(2):e13.
12. Warwick AB, Mertens AC, Ou Shu X, Ramsay NKC, Neglia JP. Outcomes following mechanical ventilation in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 22(8):787-94.
13. Agulnik A, Forbes PW, Stenquist N, Rodriguez-Galindo C, Kleinman M. Validation of a Pediatric Early Warning Score in Hospitalized Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(4):e146-53.
14. Duncan CN, Lehmann LE, Cheifetz IM, Greathouse K, et al. Clinical outcomes of children receiving intensive cardiopulmonary support during hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(3):261-7.
15. Figueroa Turienzo CM, Cernadas C, Roizen M, Pizzi S, Staciuk R. Validación del índice de comorbilidad para trasplante hematopoyético en una cohorte retrospectiva de niños y adolescentes argentinos receptores de trasplante alogénico. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(4):337-42.
16. Arias López MP, Fernández AL, Ratto ME, Saligari L, et al. Pediatric Index of Mortality 2 as a predictor of death risk in children admitted to pediatric intensive care units in Latin America: A prospective, multicenter study. *J Crit Care*. 2015; 30(6):1324-30.
17. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(2):115-28.
18. Lindell RB, Nishisaki A, Weiss SL, Traynor DM, et al. Risk of Mortality in Immunocompromised Children with Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2020; 48(7):1026-33.
19. Pribnow AK, Ortiz R, Báez LF, Mendieta L, Luna-Fineman S. Effects of malnutrition on treatment-related morbidity and survival of children with cancer in Nicaragua. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(11):e26590.
20. Rowan CM, Gertz SJ, McArthur J, Fitzgerald JC, et al. Invasive Mechanical Ventilation and Mortality in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(4):294-302.

21. Evans JC, Hirani SP, Needle JJ. Nutritional and Post-Transplantation Outcomes of Enteral versus Parenteral Nutrition in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Studies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(8):e252-9.
22. Nichols DG, Walker LK, Wingard JR, Bender KS, et al. Predictors of acute respiratory failure after bone marrow transplantation in children. *Critical Care Med.* 1994; 22(9):1485-91.
23. Teagarden AM, Skiles JL, Beardsley AL, Hobson MJ, et al. Low serum albumin levels prior to pediatric allogeneic HCT are associated with increased need for critical care interventions and increased 6-month mortality. *Pediatr Transplant.* 2017; 21(6): e13016.

## ANNEX

### Definitions

- **Pediatric index of mortality 2 (PIM2):** scale defining the baseline risk of each patient admitted to the pediatric intensive care unit, based on clinical and lab scores.<sup>16</sup>
  - **Graft versus host disease (GVHD):** the impact of graft rejection by the host, resulting in tissue damage. Some of the most commonly affected organs are the skin, gastrointestinal system, and lungs. It is due to interaction between the host's innate and adaptive immunity, the inflammatory response with cytokine release, the interaction with the human leukocyte antigen (HLA) system and the response to conditioning chemotherapy, and pre- and post-transplant immunosuppression. According to the time of progression, it is classified into hyperacute GVHD (first week after transplant), acute GVHD (7-100 days after transplant), and chronic GVHD (100 days to 3 years after transplant).<sup>2</sup>
  - **Multiple organ failure (MOF):** failure of 2 or more organs or systems (respiratory, cardiovascular, hematological, hepatic, and renal systems, among others). The higher the number of organs involved, the higher the patient's mortality rate. The dysfunction of each organ or system is defined based on clinical and lab parameters that show their function.<sup>18</sup>
  - **Febrile neutropenia:** development of fever in a patient with neutropenia, defined as oral temperature  $\geq 38$  °C (rectal measurement is contraindicated) and neutrophil count  $< 500$  cells/mm<sup>3</sup> or  $< 1000$  cells/mm<sup>3</sup> with a decline between two consecutive counts.<sup>4</sup>
  - **Respiratory failure:** according to the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC), it is defined based on the oxygenation index, which is calculated as the quotient of the fraction of inspired oxygen (in percent) and partial pressure of oxygen in blood (mmHg) multiplied by the mean airway pressure. Based on this index, a value  $\geq 6$  is defined as moderate to severe failure.<sup>17</sup>
  - **Myeloablative treatment:** defined as pre-transplant chemotherapy consisting of a regimen generally used for autologous transplants and applicable to other transplants depending on the underlying diagnosis, leading to bone marrow ablation.<sup>8</sup>
  - **Reduced-intensity conditioning (RIC):** pre-transplant reduced-intensity conditioning regimen not tending towards bone marrow ablation.<sup>8</sup>
-

# Sensibilidad diagnóstica de la ampliación de los criterios hematológicos y renales para la definición de síndrome urémico hemolítico

## *Diagnostic sensitivity of extended renal and hematologic criteria to define hemolytic uremic syndrome*

Dr. Alejandro Balestracci<sup>a</sup>, Dra. Luciana Meni Battaglia<sup>a</sup>, Dr. Ismael Toledo<sup>a</sup>,  
Dra. Sandra M. Martín<sup>a</sup>, Dra. Iris Puyol<sup>a</sup>, Dra. Laura Beaudoin<sup>a</sup> y Dra. Natalia L. Robledo<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La definición habitual de síndrome urémico hemolítico causado por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC-SUH) se basa en la presencia de anemia, plaquetopenia y elevación de los niveles séricos de creatinina, acompañadas o no de proteinuria y/o hematuria. La definición estricta solo acepta como criterio renal el aumento de la creatinina sérica. La definición amplia mantiene criterios renales flexibles, aunque reemplaza la anemia por hemólisis y acepta la caída brusca del recuento plaquetario como indicador de consumo plaquetario. El objetivo de este estudio fue estimar y comparar la sensibilidad diagnóstica de dichas definiciones en pacientes con STEC-SUH como diagnóstico de egreso hospitalario.

**Población y métodos.** Revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes con SUH. Se calculó la sensibilidad y el valor predictivo positivo con sus intervalos de confianza 95 % (IC95 %) de las tres definiciones en función del diagnóstico de egreso de STEC-SUH (diagnóstico de referencia). Se utilizó la prueba de McNemar. **Resultados.** De 208 pacientes, 107 (51,4 %) fueron identificados con la definición estricta, 133 (63,9 %) con la habitual; y 199, con la amplia (95,6 %). La sensibilidad resultó menor para la definición estricta (51,4 %; IC 95 %: 44,8-58,3), intermedia para la habitual (63,9%; IC95 %: 56,9-70,4) y mayor para la amplia (95,6 %; IC 95 %: 91,6-97,8); ( $p < 0,001$ ).

**Conclusión.** Las distintas definiciones de STEC-SUH presentaron diferencias significativas en la sensibilidad diagnóstica. Dado que la definición amplia alcanzó una sensibilidad superior al 95 %, su uso generalizado podría disminuir la demora diagnóstica.

**Palabras clave:** síndrome urémico hemolítico, trombocitopenia, lesión renal aguda, diagnóstico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.238>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.238>

a. Unidad de Nefrología, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dr. Alejandro Balestracci:  
abalestracci@yahoo.com.ar

### Financiamiento:

Ninguno.

### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 18-10-2020

Aceptado: 12-1-2021

### INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico hemolítico mediado por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC-SUH) se presenta luego de un episodio de diarrea, habitualmente con sangre, y se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo.<sup>1,2</sup> Afecta en forma predominante a niños menores de cinco años, el compromiso renal está presente en todos los pacientes y también puede haber manifestaciones extrarrenales.<sup>1</sup> La mortalidad en la etapa aguda es del 3 %, principalmente por compromiso neurológico, y un tercio presenta secuelas alejadas, sobre todo renales.<sup>3,4</sup> En Argentina, el SUH es una de las principales causas de lesión renal aguda y de trasplante renal en pediatría, y constituye un problema crítico para la salud pública con alto impacto social, sanitario y económico.<sup>3,5</sup> Los registros oficiales muestran que es una enfermedad endémica, con la mayor incidencia en el mundo. El promedio de casos por año entre 2014 y 2018 fue de 337, y la incidencia en el año 2019 fue de 6,23 casos cada 100 000 menores de cinco años.<sup>6</sup>

La definición ideal de caso debería ser aquella que maximiza la inclusión de pacientes con STEC-SUH y minimiza la inclusión de quienes no lo tienen; sin embargo, si se tiene en cuenta la incidencia elevada en Argentina, la ausencia de tratamiento específico y la morbilidad también elevada, una definición muy sensible permitiría optimizar el manejo

**Cómo citar:** Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, Martín SM, et al. Sensibilidad diagnóstica de la ampliación de los criterios hematológicos y renales para la definición de síndrome urémico hemolítico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):238-244.



clínico temprano y realizar intervenciones para reducir la diseminación bacteriana.<sup>7</sup> Existen varias definiciones aceptadas,<sup>7-12</sup> con diferencias en algunos de sus criterios, pero aún no se ha determinado cómo afectan la capacidad diagnóstica a nivel local. El objetivo de este estudio fue estimar y comparar la sensibilidad diagnóstica de las tres definiciones más utilizadas en pacientes con diagnóstico de egreso hospitalario de STEC-SUH.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional analítico y transversal. La población de estudio estuvo conformada por las historias clínicas de los pacientes internados consecutivamente en un hospital pediátrico entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2019 que reunían los siguientes criterios: diagnóstico de egreso hospitalario de SUH y edad menor de 18 años. Los criterios de exclusión fueron: historias clínicas con datos insuficientes y SUH atípico confirmado o sospechado, asociado a enfermedades sistémicas y/o a fármacos.

Las definiciones de caso de STEC-SUH incluyen tres dominios: renal, anemia y trombocitopenia.<sup>7-12</sup> En este estudio se considera el diagnóstico de egreso hospitalario como estándar de referencia y las definiciones a evaluar se denominaron: a) definición habitual, correspondió a la más utilizada,<sup>8,9</sup> b) definición estricta, aquella con criterios más rígidos,<sup>7, 10, 11</sup> y c) definición amplia, basada en criterios más flexibles<sup>12</sup> (Tabla 1).

Las variables evaluadas fueron la duración de la fase prodrómica, la presencia de diarrea acuosa o sanguinolenta, la edad y el sexo. Se registraron los siguientes parámetros de laboratorio en el momento en que fue consignado el diagnóstico de SUH en la historia clínica: hematocrito, recuento

de plaquetas, presencia de esquistocitos, niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y de creatinina, hematuria y/o proteinuria. En los pacientes sin análisis de orina, se consignó si existía anuria, y en los que, al momento del diagnóstico, presentaban hematocrito, creatinina y/o recuento de plaquetas normales, se registraron los días hasta que el hematocrito descendió por debajo del 30 %, la creatinina superó el valor límite y las plaquetas disminuyeron a menos de 150 000/mm<sup>3</sup>. Además, se registró si hubo rescate de microorganismo. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local.

## Definiciones

El diagnóstico de infección por STEC se confirmó por al menos uno de los siguientes métodos: detección de los genes de la toxina Shiga 1 y 2 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aislamiento de STEC en coprocultivo, y detección de toxina Shiga libre en materia fecal y/o detección de anticuerpos antilipopolisacáridos.<sup>2</sup> En los pacientes con resultados negativos y en ausencia de sospecha o confirmación de SUH atípico, se asumió un cuadro infeccioso causado por STEC. Se consideró la fase prodrómica como el período comprendido entre el primer día de diarrea y el diagnóstico de SUH.<sup>13</sup>

Para la demostración de anemia de origen mecánico, se consideró la presencia de esquistocitos en frotis de sangre periférica, y/o aumento de LDH sérica (menores de un año: > 580 UI/L, 1-9 años: > 500 UI/L y 10-19 años: > 330 UI/L) o ambos.<sup>14</sup> El límite superior de creatinina (según el método de Jaffé) se estableció en 0,4 mg/dL para niños menores de un año y en 0,7 mg/dL para niños de entre 1 y 12 años.<sup>14</sup> Se definió hematuria como el hallazgo en orina de más de cinco glóbulos rojos por campo y proteinuria a la positividad en la tira reactiva

TABLA 1. Criterios diagnósticos de las tres definiciones alternativas de síndrome urémico hemolítico

Definición	Criterio para anemia	Criterio para compromiso renal	Criterio para trombocitopenia
Estricta <sup>7,10,11</sup>	Hematocrito < 30 % con esquistocitos y/o LDH elevada	Creatinina sérica > límite normal para la edad	< 150 000/mm <sup>3</sup>
Habitual <sup>8,9</sup>	Hematocrito < 30 % con esquistocitos y/o LDH elevada	Creatinina sérica > límite normal para la edad y/o hematuria y/o proteinuria	< 150 000/mm <sup>3</sup>
Amplia <sup>12</sup>	Hemólisis mecánica (esquistocitos y/o LDH elevada)	Creatinina sérica mayor al límite normal para la edad y/o hematuria y/o proteinuria	< 150 000/mm <sup>3</sup> o caída súbita > 50 %

LDH: enzima lactato-deshidrogenasa.

(+ o más).<sup>15,16</sup> Las complicaciones extrarrenales evaluadas fueron el compromiso intestinal grave, afectación del sistema nervioso central, falla multiorgánica, daño cardíaco, lesión pancreática, alteraciones oculares y/o muerte.

### Análisis estadístico

Las variables continuas carecieron de distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk) y se expresaron como mediana (intervalo). Las variables categóricas se presentan como frecuencia de presentación y/o porcentaje, y se las comparó con la prueba de chi-cuadrado. Se calculó la sensibilidad diagnóstica y el valor

predictivo positivo con intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) de las definiciones de STEC-SUH mencionadas (estricta, habitual y amplia)<sup>7-12</sup> en función del diagnóstico de egreso de STEC-SUH (diagnóstico de referencia). Debido a que la población de estudio estuvo conformada por pacientes con diagnóstico confirmado, no se calculó la especificidad ni el valor predictivo negativo de las distintas definiciones. Las sensibilidades se compararon con la prueba de McNemar extendida según Hawass.<sup>17</sup> Dado que el período de estudio abarcó 20 años, se dividió la muestra, de manera arbitraria, en dos subperíodos (antes y después de 2010) para investigar si hubo cambios en la sensibilidad diagnóstica de las distintas definiciones a lo largo del tiempo. Se utilizó el programa Statistix 7<sup>®</sup>, con un valor de  $p < 0,05$ .

TABLA 2. Características de los pacientes con síndrome urémico hemolítico incluidos en este estudio

Característica	N (%)
	Mediana (intervalo)
Número de pacientes	208 (100)
Sexo (femenino/masculino)	100 (48) / 108 (52)
Edad (años)	2,08 (0,5-11,9)
Duración de la fase prodrómica (días)	5 (1-21)
Diarrea con sangre	173 (83)
Evidencia de infección por STEC	109 (52,4)
Necesidad de diálisis	102 (49)
Complicaciones extrarrenales	48 (23)
Muerte	5 (2,4)

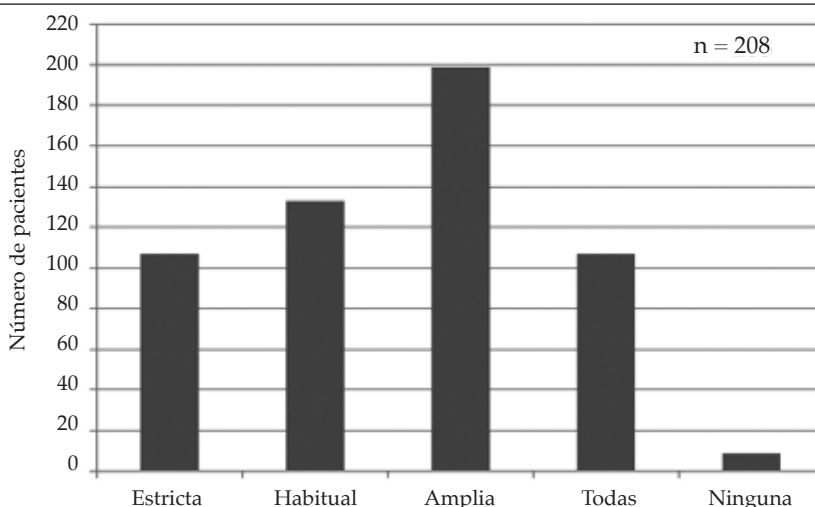
Datos expresados como frecuencia de presentación (porcentaje) o mediana (intervalo) según corresponda.  
STEC: *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.

### RESULTADOS

Durante el período de estudio, 210 pacientes egresaron del Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" con diagnóstico de SUH; todos presentaban datos suficientes en las historias clínicas. Se excluyó del estudio a dos pacientes con SUH atípico. Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos se resumen en la *Tabla 2*.

De los 208 sujetos estudiados, 107 (51,4 %) fueron identificados con la definición estricta, 133 (63,9 %) con la habitual y 199 con la amplia (95,6 %). Ciento siete pacientes cumplieron con las

FIGURA 1. Número de pacientes identificados con cada definición de síndrome urémico hemolítico, con todas y con ninguna de ellas



tres definiciones, determinado por el alcance de la definición estricta, en tanto que solo nueve no cumplieron con ninguna de las definiciones, que corresponde a los que no reunieron los criterios de la definición amplia (Figura 1). La ausencia de anemia (hematocrito < 30 %) fue el criterio no cumplido con mayor frecuencia, que impactó tanto en la definición estricta como en la habitual, ya que ambas lo incluyen (Tabla 3). Sesenta y tres

pacientes (30,2 %) no presentaban anemia, pero todos tenían hallazgos compatibles con hemólisis mecánica (esquistocitos y/o LDH elevada). De ellos, 59 desarrollaron anemia luego de dos días (intervalo: 1-5), en tanto que los cuatro restantes no tuvieron anemia durante todo el curso de la enfermedad. La ausencia de anemia al ingreso fue más frecuente en los pacientes con complicaciones extrarrenales y/o muerte (23/48 versus 40/160;  $p = 0,002$ ). La elevación de la creatinina es un criterio solo en la definición estricta e impidió la clasificación adecuada de 40 casos (19,2 %); sin embargo, todos ellos tenían daño renal expresado por hematuria y/o proteinuria. Catorce de estos pacientes superaron el valor límite entre uno y tres días luego del diagnóstico, los 26 restantes mantuvieron valores normales hasta la resolución del cuadro agudo. A diferencia de lo observado con la ausencia de anemia, este criterio no se asoció con la presencia de complicaciones extrarrenales y/o muerte (6/48 versus 34/160;  $p = 0,17$ ). En relación con los hallazgos en las muestras de orina, 17 pacientes presentaron hematuria aislada y 106 asociada a proteinuria; en los restantes casos no había resultados de orina debido a la presencia de anuria. Por último, 12 pacientes no presentaron trombocitopenia; pero en 3, pese a tener valores > 150 000/mm<sup>3</sup>, se constató un descenso > 50 % con respecto a los resultados de laboratorio del día previo. Un cuarto paciente presentó caída en el recuento plaquetario, aunque como sucedió luego de tres días de internación, no se lo consideró un

TABLA 3. Criterios no cumplidos en las definiciones de síndrome urémico hemolítico evaluadas

Criterio no cumplido	Número de pacientes n = 208
<b>Definición estricta</b>	
Anemia	49
Anemia + creatinina elevada	14
Creatinina elevada	26
Trombocitopenia + creatinina normal	4
Trombocitopenia	8
Total de pacientes que no cumplen con la definición	101
<b>Definición habitual</b>	
Anemia	63
Compromiso renal (creatinina elevada y/o hematuria y/o proteinuria)	0
Trombocitopenia	12
Total de pacientes que no cumplen con la definición	75
<b>Definición amplia</b>	
Hemólisis mecánica	0
Compromiso renal (creatinina elevada y/o hematuria y/o proteinuria)	0
Consumo de plaquetas	9
Total de pacientes que no cumplen con la definición	9

TABLA 4. Sensibilidad diagnóstica de las distintas definiciones de síndrome urémico hemolítico evaluadas

Definición	Pacientes correctamente identificados, sensibilidad diagnóstica y valor predictivo positivo		
	Período 2000-2019 n = 208	Período 2000-2009 n = 122	Período 2010-2019 n = 86
Estricta	n: 107 (51,4 %) S: 51,4 % (IC 95 %: 44,4-58,3) VPP: 100 % (IC 95 %: 95,6-100)	n: 62 (50,8) S: 50,8 % (IC 95 %: 41,6-59,9) VPP: 100 % (IC 95 %: 92,7-100)	n: 45 (52,3) S: 52,3 % (IC 95 %: 41,3-63,1) VPP: 100 % (IC 95 %: 90,2-100)
Habitual	n: 133 (63,9) S: 63,9 % (IC 95 %: 56,9-70,4) VPP: 100 % (IC 95 %: 96,5-100)	n: 78 (63,9) S: 63,9 % (IC 95 %: 54,7-72,3) VPP: 100 % (IC 95 %: 94,1-100)	n: 55 (64) S: 63,9 % (IC 95 %: 52,8-73,8) VPP: 100 % (IC 95 %: 91,8-100)
Amplia	n: 199 (95,6) S: 95,6 % (IC 95 %: 91,6-97,8) VPP: 100 % (IC 95 %: 97,6-100)	n: 117 (95,9) S: 95,9 % (IC 95 %: 90,2-98,4) VPP: 100 % (IC 95 %: 96-100)	n: 82 (95,3) S: 95,3 % (IC 95 %: 87,8-98,5) VPP: 100 % (IC 95 %: 94,4-100)

N: número de pacientes; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

Período 2000-2019: definición estricta versus habitual ( $p < 0,001$ ); habitual versus amplia ( $p < 0,001$ ).

Período 2000-2009: definición estricta versus habitual ( $p < 0,001$ ); habitual vs. amplia ( $p < 0,001$ ).

Período 2010-2019: definición estricta versus habitual ( $p = 0,004$ ); habitual vs. amplia ( $p < 0,001$ ).

Período 2000-2009 versus período 2010-2019: estricta ( $p = 0,83$ ); habitual ( $p = 0,99$ ); amplia ( $p = 1,00$ ).

descenso brusco. En consecuencia, solo nueve pacientes no fueron alcanzados por la definición amplia (todos con valores  $>150\,000/\text{mm}^3$  de plaquetas y sin caída brusca del recuento).

La sensibilidad diagnóstica resultó menor para la definición estricta, intermedia para la habitual y mucho mayor para la amplia, con diferencias significativas entre ellas. Por otro lado, al hacer un corte en la mitad del período analizado, se observó que la sensibilidad de las tres definiciones fue similar (*Tabla 4*).

## DISCUSIÓN

Una barrera potencial para el manejo adecuado del STEC-SUH es la incertidumbre que puede existir entre las distintas definiciones de caso comúnmente aceptadas. Esto es relevante porque muchos pacientes consultan varias veces antes del diagnóstico, el cual es relativamente sencillo porque se basa en pruebas de laboratorio que suelen estar disponibles.<sup>18</sup> En este estudio, se observó una diferencia grande en sus sensibilidades, que varió de 51,4 % en la definición estricta a 95,6 % en la más flexible. Dado que solo se incluyeron pacientes con diagnóstico de certeza de STEC-SUH, no se calcularon sus especificidades; sin embargo, debido a la prevalencia elevada de esta enfermedad en Argentina, el uso de una definición muy sensible parece razonable. Desde el punto de vista clínico, es importante que el diagnóstico se establezca lo antes posible para indicar la hospitalización del paciente para que se instauren, de manera oportuna, las medidas de sostén necesarias.<sup>7,19</sup> Tanto la definición estricta como la habitual exigen la presencia de anemia,<sup>7-11</sup> su ausencia fue la causa más frecuente de falla diagnóstica en toda la serie. El hematocrito elevado refleja deshidratación secundaria a pérdidas gastrointestinales, hecho que se ha observado en más de un tercio de los pacientes al momento de la internación.<sup>20</sup> De manera remarcable, la hemoconcentración se asocia a mal pronóstico,<sup>3,21-23</sup> como se confirma en la serie que aquí se presenta: su hallazgo muestra una asociación significativa con la presencia de complicaciones extrarrenales y/o muerte. Por lo tanto, dado que los pacientes más graves no suelen presentar anemia al inicio del cuadro,<sup>3,21-23</sup> estas definiciones puede demorar el reconocimiento de la enfermedad, con la consiguiente pérdida de la mejor oportunidad de tratamiento (por ejemplo, la corrección rápida de la volemia que ha demostrado ser eficaz en disminuir los requerimientos de diálisis y la mortalidad) y/o el traslado a centros de alta

complejidad.<sup>24,25</sup> El reemplazo de la anemia como requisito indispensable por el hallazgo de hemólisis mecánica demostrable por la presencia de esquistocitos y/o aumento de LDH podría facilitar el diagnóstico temprano de la enfermedad.<sup>12</sup> El consumo de haptoglobina también puede utilizarse para el mismo fin;<sup>12</sup> sin embargo, en este estudio no se evaluó porque esta determinación no se realiza de manera sistemática en el hospital.

La definición estricta es aún menos sensible que la habitual porque, además del obstáculo que representa la anemia, requiere como criterio renal el aumento de la creatinina.<sup>7,10,11</sup> Debe considerarse que, en casos leves o diagnosticados en etapas muy tempranas, puede ser difícil documentar cierto grado de lesión renal, porque los niveles de creatinina pueden estar dentro del rango normal a pesar de un aumento de más del 50 % con respecto al valor inicial, que suele desconocerse.<sup>26</sup> Además, muchos niños tienen hipoalbuminemia secundaria a una ingestión baja de proteínas los días previos; esta situación de hipercatabolismo también puede acompañarse de valores de creatinina engañosamente bajos.<sup>27,28</sup> En la casuística de los autores, casi el 20 % de los pacientes tenían niveles normales de creatinina al momento de la internación, lo que hubiera impedido una clasificación adecuada. A diferencia de lo que ocurrió con la anemia, que apareció en 59 casos durante el curso de la enfermedad, 26 casos mantuvieron niveles normales de creatinina hasta el alta. En cambio, la incorporación de los hallazgos urinarios (hematuria y/o proteinuria) al dominio renal, como lo hace la definición habitual,<sup>8,9</sup> permitió identificar 26 pacientes más, lo que aumentó de manera significativa la sensibilidad diagnóstica. De manera similar, la definición amplia también incorpora los hallazgos urinarios con la consiguiente mejora de la sensibilidad.<sup>12</sup> Dado que la orina puede contaminarse en pacientes con diarrea y que la hemoglobinuria detectada por tira reactiva puede representar hemoglobina intravascular libre filtrada o mioglobinuria, algunos autores observaron que el criterio renal basado en los niveles de creatinina es más específico.<sup>28</sup> En los pacientes incluidos en este trabajo, se consideró la hematuria en relación con el sedimento urinario y, si bien no se evaluó la especificidad, los autores creemos que la presencia concomitante de los otros criterios (hemólisis y trombocitopenia) en un niño (en general menor de 5 años) con antecedente de diarrea con sangre sumado al contexto epidemiológico local, debe inducir una



sospecha elevada de diagnóstico de STEC-SUH. La imposibilidad de recolectar orina por anuria no afectó la capacidad diagnóstica porque todos los pacientes anúricos tenían niveles elevados de creatinina y cumplían, de esta manera, el criterio renal.

Por último, la definición amplia presentó una excelente sensibilidad, ya que no exige la presencia de anemia ni de niveles elevados de creatinina,<sup>12</sup> solo nueve pacientes no fueron alcanzados por esta definición (y, en consecuencia, por ninguna) debido a la ausencia de trombocitopenia o imposibilidad de documentar un descenso brusco del recuento plaquetario al momento de la consulta. La ampliación de este criterio al incorporar el descenso brusco del recuento permitió clasificar de manera adecuada a tres pacientes adicionales con recuentos normales, pero en los que se pudo constatar dicho descenso. Los nueve pacientes que no pudieron ser identificados con la definición más flexible mantuvieron recuentos de plaquetas normales durante toda la internación y, aunque en uno de ellos se documentó un descenso > 50 %, dado que ocurrió luego de tres días, no se lo consideró como súbito. La ausencia de trombocitopenia es un hallazgo infrecuente (6-11 %)<sup>12,29,30</sup> en niños con STEC-SUH y se debe a que, en ocasiones, la caída de plaquetas es transitoria y, por lo tanto, no se detecta.<sup>31</sup> Además, la ausencia de este criterio podría tener poco impacto clínico, ya que suele observarse en pacientes con formas leves de la enfermedad.<sup>32,33</sup> Algunos autores también proponen el aumento de la fracción de formas inmaduras (> 3 %) como marcador de consumo de plaquetas;<sup>12</sup> este parámetro no fue estudiado en los pacientes de esta serie. Por último, y no menos importante, desde el punto de vista epidemiológico también es relevante disponer de una definición altamente sensible para implementar, de manera oportuna, medidas de aislamiento destinadas a limitar la diseminación bacteriana.<sup>7</sup>

Si bien el número de pacientes analizados en este estudio es grande, merecen mencionarse algunas limitaciones. En primer lugar, solo se incluyeron pacientes con SUH confirmado, por lo que no se evaluó la especificidad; sin embargo, debido a la gravedad de esta enfermedad, conocer la sensibilidad de las distintas definiciones puede ser importante para reducir al mínimo el número de pacientes no detectados oportunamente, sobre todo en países con incidencia elevada, como el caso de Argentina. Un estudio realizado en Italia demostró que, al momento de la internación, 25 % de los pacientes no tenía anemia, 14 %

presentaba niveles normales de creatinina y 11 % carecía de trombocitopenia; notablemente, ninguno recibió un diagnóstico diferente en los días subsiguientes.<sup>12</sup> Otra limitación potencial del trabajo es que, durante el extenso período estudiado, haya habido variaciones en la cantidad de pacientes identificados con las distintas definiciones, con la consiguiente alteración de la sensibilidad de estas (por ejemplo, en los últimos años hubo un mayor reconocimiento de la forma de presentación sin anemia).<sup>21,34</sup> Sin embargo, este supuesto fue descartado, ya que no se observaron diferencias al dividir la muestra en dos períodos de extensión similar.

## CONCLUSIÓN

Las distintas definiciones de STEC-SUH presentaron diferencias significativas en la sensibilidad diagnóstica. Dado que la definición amplia alcanzó una sensibilidad superior al 95 %, su uso generalizado podría disminuir la demora diagnóstica. ■

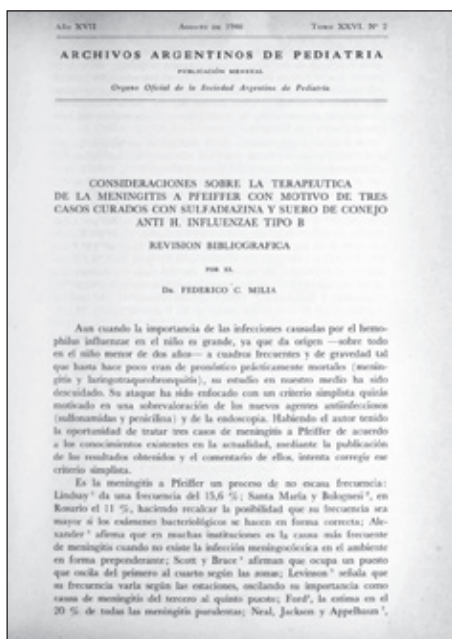
## REFERENCIAS

1. Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol*. 2019;34(12):2495-507.
2. Rivas M, Miliwebsky E, Chinen I, Deza N, Leotta GA. Epidemiología del síndrome urémico hemolítico en Argentina. Diagnóstico del agente etiológico, reservorios y vías de transmisión. *Medicina (B Aires)*. 2006;66 Suppl 3:27-32.
3. Alconcher LF, Coccia PA, Suarez ADC, Monteverde M, et al. Hyponatremia: a new predictor of mortality in patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(10):1791-8.
4. Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:231-9.
5. Caletti MG, Petetta D, Jaitt M, Casaliba S, Gimenez A. Evaluación de costos directos e indirectos del tratamiento del síndrome urémico hemolítico en sus distintas etapas evolutivas. *Medicina (B Aires)*. 2006; 66 (Supl. 3):22-6.
6. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. 2014;SE30(222). [Consulta: Septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/Boletin%20Integrado%20De%20Vigilancia%20N222-SE30.pdf>
7. Freedman SB, Eltorki M, Chui L, Xie J, et al. Province-Wide Review of Pediatric Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Case Management. *J Pediatr*. 2017;180:184-90.e1.
8. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. Edición ampliada. 2020;SE2(481). [Consulta: Septiembre de 2020]. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv\\_481\\_edicion\\_ampliada.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_481_edicion_ampliada.pdf)
9. Adragna M, Balestracci A. Microangiopatía trombótica en pediatría. En: Ferraris JR, Briones Orfila L (eds). *Nefrología Pediátrica*. 3ra ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2017:171-80.
10. Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, Watkins S, et al. Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. *Pediatrics*. 2005;115(6):e673-80.
11. Bielaszewska M, Köck R, Friedrich AW, von Eiff C, et al. Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome: time to change the diagnostic paradigm?. *PLoS One*. 2007;2(10):e1024.



12. Ardissino G, Possenti I, Tel F, Testa S, Paglialonga F. Time to change the definition of hemolytic uremic syndrome. *Eur J Intern Med.* 2014;25(2):e29.
13. Davis TK, McKee R, Schnadower D, Tarr PI. Treatment of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27(3):577-97.
14. Díaz Moreno A, Gálvez H. Valores normales de laboratorio. En: Ferraris JR, Briones Orfila L (eds). *Nefrología Pediátrica*. 3ra ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2017:599-608.
15. Meyers KE. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin North Am.* 2004;31(3):559-73.
16. Bergstein J. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(8):697-700.
17. Hawass NE. Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients. *Br J Radiol.* 1997;70(832):360-6.
18. Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, Martin SM, Alvarado C. Prodromal Phase of Hemolytic Uremic Syndrome Related to Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*: The Wasted Time. *Pediatr Emerg Care.* 2019 [published online ahead of print, 2019 Jul 8].
19. McKee RS, Schnadower D, Tarr PI, Xie J, et al. Predicting Hemolytic Uremic Syndrome and Renal Replacement Therapy in Shiga Toxin-producing *Escherichia coli*-infected Children. *Clin Infect Dis.* 2020;70(8):1643-51.
20. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1407-10.
21. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Felice Civitillo C, et al. Hemoconcentration: a major risk factor for neurological involvement in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(2):345-52.
22. Mody RK, Gu W, Griffin PM, Jones T, et al. Postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in United States children: clinical spectrum and predictors of in-hospital death. *J Pediatr.* 2015;166(4):1022-9.
23. Rahman RC, Cobeñas CJ, Drut R, Amoreo OR, et al. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: retrospective analysis of 54 children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(2):229-33.
24. Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S, et al. Early Volume Expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics.* 2016;137(1):e20152153.
25. Bonany P, Bilkis MD, Iglesias G, Braun A, et al. Fluid restriction versus volume expansion in children with diarrhea-associated HUS: a retrospective observational study. *Pediatr Nephrol.* 2020;36(1):103-9.
26. Grisar S, Midgley JP, Hamiwka LA, Wade AW, Samuel SM. Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in southern Alberta: A long-term single-centre experience. *Paediatr Child Health.* 2011;16(6):337-40.
27. Serebruany VL, Christenson MJ, Pescetti J, McLean RH. Hypoproteinemia in the hemolytic-uremic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol.* 1993;7(1):72-3.
28. Tarr GAM, Oltean HN, Phipps AI, Rabinowitz P, Tarr PI. Case definitions of hemolytic uremic syndrome following *Escherichia coli* O157:H7 infection vary in validity. *Int J Med Microbiol.* 2018;308(8):1121-7.
29. Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK. A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics.* 1994;94(1):35-40.
30. Schifferli A, von Vigier RO, Fontana M, Spatà G, et al. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: a nationwide surveillance 1997-2003. *Eur J Pediatr.* 2010;169(5):591-8.
31. Johnson S, Mark Taylor CM. Hemolytic Uremic Syndrome. En: Avner ED, Harmon WH, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2009:1155-80.
32. Tarr PI. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: distinct mechanisms of pathogenesis. *Kidney Int Suppl.* 2009;112(S29-32).
33. Balestracci A, Toledo I, Meni Battaglia L, de Lillo L, et al. Postdiarrhoeal haemolytic uremic syndrome without thrombocytopenia. *Nefrologia.* 2017;37(5):508-14.
34. Balestracci A, Martin SM, Toledo I. Hemoconcentration in hemolytic uremic syndrome: time to review the standard case definition? *Pediatr Nephrol.* 2015 Feb;30(2):361.

## Archivos hace 75 años



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

# Diagnostic sensitivity of extended renal and hematologic criteria to define hemolytic uremic syndrome

Alejandro Balestracci, M.D.<sup>a</sup>, Luciana Meni Battaglia, M.D.<sup>a</sup>, Ismael Toledo, M.D.<sup>a</sup>, Sandra M. Martin, M.D.<sup>a</sup>, Iris Puyol, M.D.<sup>a</sup>, Laura Beaudoin, M.D.<sup>a</sup> and Natalia L. Robledo, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** The usual definition of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) is based on the presence of anemia, thrombocytopenia, and elevated serum creatinine levels, with or without proteinuria and/or hematuria. The strict definition only considers elevated serum creatinine levels as a renal criterion. The extended definition maintains flexible renal criteria, although it replaces anemia with hemolysis and considers a sharp drop in platelet count as an indicator of platelet consumption. The objective of this study was to estimate and compare the diagnostic sensitivity of these definitions in patients with STEC-HUS as hospital discharge diagnosis.

**Population and methods.** Retrospective review of medical records of HUS patients. Sensitivity and positive predictive value, with their corresponding 95 % confidence intervals (CIs), were estimated for the 3 definitions based on a discharge diagnosis of STEC-HUS (reference diagnosis). The McNemar test was used.

**Results.** Out of 208 patients, 107 (51.4 %), 133 (63.9 %), and 199 (95.6 %) were identified with the strict, usual, and extended definition, respectively. Sensitivity was lower for the strict definition (51.4 %; 95 % CI: 44.8-58.3), intermediate for the usual definition (63.9%; 95% CI: 56.9-70.4), and higher for the extended one (95.6 %; 95 % CI: 91.6-97.8); ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The different STEC-HUS definitions showed significant differences in diagnostic sensitivity. The extended definition reached a sensitivity above 95 %, so its generalized use may help to reduce diagnostic delays.

**Key words:** hemolytic uremic syndrome, thrombocytopenia, acute kidney injury, diagnosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.238>

**To cite:** Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, Martin SM, et al. Diagnostic sensitivity of extended renal and hematologic criteria to define hemolytic uremic syndrome. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):238-244.

a. Nephrology Unit, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:  
Alejandro Balestracci,  
M.D.:  
abalestracci@yahoo.  
com.ar

Funding:  
None.

Conflict of interest:  
None.

Received: 10-18-2020  
Accepted: 1-12-2021

## INTRODUCTION

Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) develops following a diarrhea episode, usually bloody, and is characterized by the presence of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury.<sup>1,2</sup> It predominantly affects children younger than 5 years; renal involvement is present in all patients, and extrarenal manifestations may also be observed.<sup>1</sup> Mortality in the acute stage is 3 %, mainly due to neurological involvement, and one third of patients have long-term sequelae, especially in the kidneys.<sup>3,4</sup> In Argentina, HUS is one of the leading causes of acute kidney injury and kidney transplant in pediatrics, and a critical problem for public health with a high social, health care, and financial impact.<sup>3,5</sup> According to official records, it is an endemic disease with the highest incidence worldwide. The average number of annual cases between 2014 and 2018 was 337, and the incidence in 2019 was 6.23 cases/100 000 children younger than 5 years.<sup>6</sup>

The optimal case definition should maximize the inclusion of patients with STEC-HUS and minimize that of patients without this condition; however, considering its elevated incidence in Argentina, the lack of a specific treatment, and a high morbidity, a very sensitive definition would allow to optimize an early clinical management and make interventions to reduce bacterial dissemination.<sup>7</sup> Several definitions have been accepted,<sup>7-12</sup> with some differences in criteria, but it has not

been determined how they affect diagnostic capability at a local level. The objective of this study was to estimate and compare the diagnostic sensitivity of the 3 most commonly used definitions in patients with STEC-HUS as diagnosis at the time of hospital discharge.

## POPULATION AND METHODS

This was a retrospective, observational, analytical, and cross-sectional study. The study population included the medical records of patients consecutively admitted to a children's hospital between January 1<sup>st</sup>, 2000 and December 31<sup>st</sup>, 2019 that met the following criteria: diagnosis of HUS at hospital discharge and age younger than 18 years. The exclusion criteria were medical records with incomplete data and confirmed or suspected atypical HUS associated with systemic conditions and/or drugs.

STEC-HUS case definitions encompass 3 domains: renal, anemia, and thrombocytopenia.<sup>7-12</sup> In this study, diagnosis at hospital discharge is the reference standard, and definitions to be assessed were as follows: a) usual definition, which was the most common one,<sup>8,9</sup> b) strict definition, which includes more rigid criteria,<sup>7,10,11</sup> and c) extended definition, based on more flexible criteria<sup>12</sup> (Table 1).

Studied outcome measures included the duration of the prodromal phase, the presence of watery or bloody diarrhea, age, and sex. The following laboratory parameters were recorded when the HUS diagnosis was noted in the medical record: hematocrit, platelet count, presence of schistocytes, lactate dehydrogenase (LDH) and creatinine levels, hematuria and/or proteinuria. Among patients without urine analysis, the presence of anuria was recorded; and, among those with normal hematocrit, creatinine and/

or platelet levels at the time of diagnosis, the number of days until a hematocrit reduction below 30 %, a creatinine increase above the limit, and a platelet reduction below 150 000/mm<sup>3</sup> was recorded. Microorganism isolation was also recorded. The study was approved by the local Ethics Committee.

## Definitions

The diagnosis of STEC infection was confirmed by at least one of the following methods: Shiga toxin 1 and 2 gene detection by polymerase chain reaction (PCR), STEC isolation in stool culture, and free Shiga toxin detection in stools and/or anti-lipopolysaccharide antibody detection.<sup>2</sup> In patients with negative results and in the absence of suspected or confirmed atypical HUS, a STEC infection was assumed. The prodromal phase was defined as the period between the first day of diarrhea and HUS diagnosis.<sup>13</sup>

Mechanical anemia was demonstrated by the presence of schistocytes in peripheral blood smear and/or increased serum LDH levels (younger than 1 year old: > 580 IU/L, 1-9 years old: > 500 IU/L, 10-19 years old: > 330 IU/L) or both.<sup>14</sup> The upper limit of creatinine (as per the Jaffé method) was established at 0.4 mg/dL for infants younger than 1 year and 0.7 mg/dL for children aged 1-12.<sup>14</sup> Hematuria was defined as more than 5 red blood cells per field in urine, and proteinuria, as a positive strip test (+ or more).<sup>15,16</sup> Assessed extrarenal complications included severe intestinal involvement, central nervous system involvement, multiple organ failure, heart damage, pancreatic injury, eye alterations and/or death.

## Statistical analysis

Continuous outcome measures lacked a normal distribution (Shapiro-Wilk test) and

TABLE 1. Diagnostic criteria of the three alternative hemolytic uremic syndrome definitions

Definition	Criterion for anemia	Criterion for renal involvement	Criterion for thrombocytopenia
Strict <sup>7,10,11</sup>	Hematocrit < 30 % with schistocytes and/or elevated LDH level	Serum creatinine level > normal limit for age	< 150 000/mm <sup>3</sup>
Usual <sup>8,9</sup>	Hematocrit < 30 % with schistocytes and/or elevated LDH level	Serum creatinine level > normal limit for age and/or hematuria and/or proteinuria	< 150 000/mm <sup>3</sup>
Extended <sup>12</sup>	Mechanical hemolysis (schistocytes and/or elevated LDH level)	Serum creatinine level > normal limit for age and/or hematuria and/or proteinuria	< 150 000/mm <sup>3</sup> or sharp drop > 50 %

LDH: lactate dehydrogenase.

were described as median (range). Categorical outcome measures were expressed as frequency of presentation and/or percentage, and compared using the  $\chi^2$  test. The diagnostic sensitivity and positive predictive value with the 95 % confidence interval (CI) of STEC-HUS definitions included here (strict, usual, and extended)<sup>7-12</sup> were estimated based on the STEC-HUS diagnosis at hospital discharge (reference diagnosis). Since the study population was made up of patients with confirmed diagnosis, the specificity and negative predictive value of the different definitions were not estimated. The extended McNemar test as per Hawass was used to compare sensitivities.<sup>17</sup> Since

the study period was 20 years, the sample was divided arbitrarily into 2 sub-periods (before and after 2010) to investigate if there were changes in the diagnostic sensitivity of the different definitions over time. The Statistix<sup>®</sup> 7.0 software was used, and the *p* value was established at  $< 0.05$ .

## RESULTS

During the study period, 210 patients were discharged from Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" with HUS diagnosis; all their medical records included sufficient data. Two patients were excluded from the study due to atypical HUS. The demographic and clinical characteristics of patients are summarized in Table 2.

Out of 208 studied patients, 107 (51.4 %), 133 (63.9 %), and 199 (95.6 %) were identified with the strict, usual, and extended definition, respectively. A total of 107 patients met the 3 definitions, determined by the scope of the strict definition, whereas only 9 did not meet any definition, which corresponded to those who did not meet the extended definition criteria (Figure 1). The absence of anemia (hematocrit  $< 30$  %) was the most common unmet criterion, which had an impact on both the strict and the usual definitions, since both include it (Table 3). Sixty-three patients (30.2 %) did not have anemia, but all of them presented findings compatible with mechanical hemolysis (schistocytes and/or elevated LDH

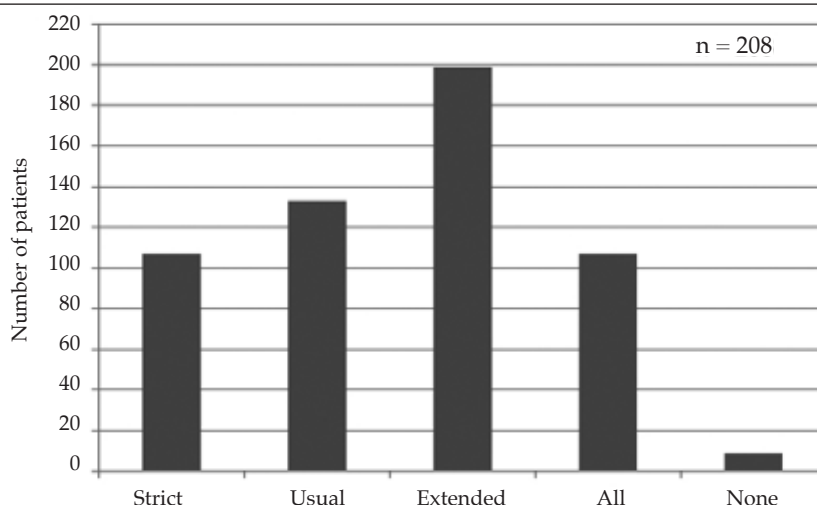
TABLE 2. Characteristics of patients with hemolytic uremic syndrome included in this study

Characteristic	N (%)
	Median (range)
Number of patients	208 (100)
Sex (female/male)	100 (48)/108 (52)
Age (years)	2.08 (0.5-11.9)
Duration of prodromal phase (days)	5 (1-21)
Bloody diarrhea	173 (83)
Evidence of STEC infection	109 (52.4)
Need of dialysis	102 (49)
Extrarenal complications	48 (23)
Death	5 (2.4)

Data expressed as frequency of presentation (percentage) or median (range), as applicable.

STEC: Shiga toxin-producing *Escherichia coli*.

FIGURE 1. Number of patients identified with each hemolytic uremic syndrome definition, with all of them, and with none of them





levels). Of them, 59 developed anemia after 2 days (range: 1-5), whereas the other 4 did not develop anemia throughout the disease course. The absence of anemia upon admission was more common among patients with extrarenal

complications and/or death (23/48 versus 40/160;  $p = 0.002$ ). An elevated creatinine level is a criterion only in the strict definition and failed to make an adequate classification of 40 patients (19.2 %); however, they all had kidney injury as expressed by hematuria and/or proteinuria. Fourteen of these patients exceeded the threshold value between 1 and 3 days after diagnosis; the remaining 26 patients maintained normal values until resolution of the acute condition. Unlike what was observed with the absence of anemia, this criterion was not associated with the presence of extrarenal complications and/or death (6/48 versus 34/160;  $p = 0.17$ ). In relation to the findings in urine samples, 17 patients developed isolated hematuria and 106, hematuria associated with proteinuria; there were no urine results for the remaining cases due to the presence of anuria. Lastly, 12 patients did not develop thrombocytopenia; but 3 patients, although they had values  $> 150\,000/\text{mm}^3$ , showed a reduction of  $> 50\%$  compared to the lab results from the previous day. A fourth patient had a drop in platelet count, although this was 3 days after hospitalization, so it was not considered a sharp drop. As a result, only 9 patients were not covered by the extended definition (all with values  $> 150\,000/\text{mm}^3$  of platelets without a sharp drop in platelet levels).

The diagnostic sensitivity was lower for the strict definition, intermediate for the usual definition, and much higher for the extended definition, with significant differences among

Table 3. Criteria that were not met as per the studied hemolytic uremic syndrome definitions

Unmet criterion	Number of patients n = 208
<b>Strict definition</b>	
Anemia	49
Anemia + high creatinine	14
High creatinine	26
Thrombocytopenia + normal creatinine	4
Thrombocytopenia	8
Total number of patients who do not meet the definition	101
<b>Usual definition</b>	
Anemia	63
Renal involvement (high creatinine and/or hematuria and/or proteinuria)	0
Thrombocytopenia	12
Total number of patients who do not meet the definition	75
<b>Extended definition</b>	
Mechanical hemolysis	0
Renal involvement (high creatinine and/or hematuria and/or proteinuria)	0
Platelet consumption	9
Total number of patients who do not meet the definition	9

TABLE 4. Diagnostic sensitivity of the different studied hemolytic uremic syndrome definitions

Definition	Correctly identified patients, diagnostic sensitivity, and positive predictive value		
	2000-2019 period n = 208	2000-2009 period n = 122	2010-2019 period n = 86
<b>Strict</b>	n: 107 (51.4 %) S: 51.4 % (95 % CI: 44.4-58.3) PPV: 100 % (95 % CI: 95.6-100)	n: 62 (50.8) S: 50.8 % (95 % CI: 41.6-59.9) PPV: 100 % (95 % CI: 92.7-100)	n: 45 (52.3) S: 52.3 % (95 % CI: 41.3-63.1) PPV: 100 % (95 % CI: 90.2-100)
<b>Usual</b>	n: 133 (63.9) S: 63.9 % (95 % CI: 56.9-70.4) PPV: 100 % (95 % CI: 96.5-100)	n: 78 (63.9) S: 63.9 % (95 % CI: 54.7-72.3) PPV: 100 % (95 % CI: 94.1-100)	n: 55 (64) S: 63.9 % (95 % CI: 52.8-73.8) PPV: 100 % (95 % CI: 91.8-100)
<b>Extended</b>	n: 199 (95.6) S: 95.6 % (95 % CI: 91.6-97.8) PPV: 100 % (95 % CI: 97.6-100)	n: 117 (95.9) S: 95.9 % (95 % CI: 90.2-98.4) PPV: 100 % (95 % CI: 96-100)	n: 82 (95.3) S: 95.3 % (95 % CI: 87.8-98.5) PPV: 100 % (95 % CI: 94.4-100)

N: number of patients; S: sensitivity; PPV: positive predictive value; CI: confidence interval.  
 2000-2019 period: strict versus usual definition ( $p < 0.001$ ); usual versus extended definition ( $p < 0.001$ ).  
 2000-2009 period: strict versus usual definition ( $p < 0.001$ ); usual versus extended definition ( $p < 0.001$ ).  
 2010-2019 period: strict versus usual definition ( $p = 0.004$ ); usual versus extended definition ( $p < 0.001$ ).  
 2000-2009 period versus 2010-2019 period: strict ( $p = 0.83$ ); usual ( $p = 0.99$ ); extended ( $p = 1.00$ ).



them. On the other side, by dividing the analyzed period in two, it was observed that the sensitivity of the 3 definitions was similar (Table 4).

## DISCUSSION

A potential barrier in the adequate management of STEC-HUS is the uncertainty resulting from the different commonly accepted case definitions. This is relevant because many patients seek care several times before obtaining a diagnosis, which is relatively simple because it is based on usually available laboratory tests.<sup>18</sup> This study found a great difference in terms of sensitivity, which ranged from 51.4 % for the strict definition to 95.6 % for the more flexible definition. Since only patients with an established diagnosis of STEC-HUS were included, specificity was not estimated; however, given the high prevalence of this disease in Argentina, using a highly sensitive definition seems reasonable. From a clinical perspective, it is worth noting that diagnosis should be established as soon as possible so that the patient is admitted to the hospital for the timely implementation of the necessary support measures.<sup>7,19</sup> Both the strict and the usual definitions require the presence of anemia;<sup>7-11</sup> the absence of this condition was the most common cause of a wrong diagnosis across the series. A high hematocrit level indicates dehydration secondary to gastrointestinal losses, which has been observed in more than one third of patients at the time of admission.<sup>20</sup> It is remarkable that hemoconcentration is associated to a poor prognosis,<sup>3,21-23</sup> as confirmed by our series: its finding is significantly associated with the presence of extrarenal complications and/or death. Therefore, since more severe patients do not usually have anemia at onset,<sup>3,21-23</sup> these definitions may delay disease recognition, therefore missing the best chance for treatment (e.g., a rapid blood volume correction, which has demonstrated to be effective in reducing dialysis requirement and mortality) and/or transfer to a tertiary care facility.<sup>24,25</sup> Replacing anemia as an indispensable requirement with provable mechanical hemolysis based on the presence of schistocytes and/or increased LDH levels may facilitate an early STEC-HUS diagnosis.<sup>12</sup> Haptoglobin consumption may also be used to this end;<sup>12</sup> however, this study did not assess this parameter because it is not systematically performed in our hospital.

The strict definition is even less sensitive than the usual definition because, in addition

to the hurdle of anemia, it requires an increased creatinine level as renal criterion.<sup>7,10,11</sup> It is worth noting that documenting certain degree of kidney injury in mild or very early diagnosed cases may be difficult because creatinine levels may be within the normal range in spite of an increase of more than 50 % from baseline, which is usually unknown.<sup>26</sup> In addition, many children have hypoalbuminemia secondary to a low protein intake in the prior days; such hypercatabolism may also be accompanied by deceptively low creatinine levels.<sup>27,28</sup> Based on the cases presented by the authors, almost 20 % of patients had normal creatinine levels at the time of admission, which would have prevented an adequate classification. Unlike what was observed with anemia, which developed in 59 cases during the course of disease, 26 maintained normal creatinine levels until discharge. However, including urinary findings (hematuria and/or proteinuria) in the renal domain, as is the case with the usual definition,<sup>8,9</sup> allowed to identify 26 additional patients, which significantly increased diagnostic sensitivity. Similarly, the extended definition also includes urinary findings with the subsequent improvement in sensitivity.<sup>12</sup> Since urine may be contaminated in patients with diarrhea and hemoglobinuria detected by test strip may account for filtered free intravascular hemoglobin or myoglobinuria, some authors observed that the renal criterion based on creatinine levels is more specific.<sup>28</sup> In the patients included in this study, hematuria was assessed in relation to urinary sediment and, although specificity was not studied, the authors believe that the concomitant presence of other criteria (hemolysis and thrombocytopenia) in a child (usually younger than 5 years) with a history of bloody diarrhea together with the local epidemiological context should lead to strongly suspect STEC-HUS. The impossibility of collecting urine due to anuria did not affect the diagnostic capability because all patients with anuria had high creatinine levels and thus met the renal criterion.

Lastly, the extended definition showed an excellent sensitivity because it does not include the presence of anemia or high creatinine levels as requirements;<sup>12</sup> only 9 patients were not covered by this definition (and, therefore, by none of the definitions) due to the absence of thrombocytopenia or the impossibility of documenting a sharp drop in platelet count at the time of consultation. Extending this criterion by

including a sharp drop in platelet count allowed to adequately classify 3 additional patients with normal counts, but in whom such decrease was confirmed. The 9 patients who could not be identified with the more flexible definition maintained normal platelet counts during the entire hospitalization and, although a decrease > 50 % was documented in 1 of them, it was not considered sudden because it occurred after 3 days. The absence of thrombocytopenia is uncommon (6-11%)<sup>12,29,30</sup> in children with STEC-HUS; this is because, sometimes, the drop in the platelet count is transient and, therefore, goes undetected.<sup>31</sup> In addition, the absence of this criterion may have little clinical impact because it is usually observed in patients with a mild presentation.<sup>32,33</sup> Some authors also propose an increase in immature platelet fraction (> 3 %) as a marker of platelet consumption;<sup>12</sup> this parameter was not studied in the patients included in this series. Last but not least, from an epidemiological perspective, it is also important to have a highly sensitive definition that will allow to implement timely isolation measures aimed at limiting bacterial dissemination.<sup>7</sup>

Although the number of patients analyzed in this study is large, there are some limitations. First of all, only patients with confirmed HUS diagnosis were included, so specificity was not assessed; however, due to the severity of this disease, knowing the sensitivity of the different definitions may be important to reduce to a minimum the number of patients that are not detected in a timely manner, especially in a country with such high incidence, as is the case of Argentina. A study conducted in Italy demonstrated that, at the time of admission, 25 % of patients did not have anemia, 14 % had normal creatinine levels, and 11 % did not have thrombocytopenia; notably, no patient received a different diagnosis in the subsequent days.<sup>12</sup> Another potential limitation of this study is that, during the long studied period, there were variations in the number of patients identified based on the different definitions, with the resulting alteration in their sensitivity (e.g., in recent years, there was a greater level of recognition of the presentation without anemia).<sup>21,34</sup> However, this assumption was ruled out because no differences were observed when the sample was divided into 2 periods of similar length.

## CONCLUSION

The different STEC-HUS definitions showed

significant differences in diagnostic sensitivity. The extended definition reached a sensitivity above 95 %, so its generalized use may help to reduce diagnostic delays. ■

## REFERENCES

1. Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol*. 2019; 34(12):2495-507.
2. Rivas M, Miliwebsky E, Chinen I, Deza N, Leotta GA. Epidemiología del síndrome urémico hemolítico en Argentina. Diagnóstico del agente etiológico, reservorios y vías de transmisión. *Medicina (B Aires)*. 2006; 66(Suppl 3):27-32.
3. Alconcher LF, Coccia PA, Suarez ADC, Monteverde M, et al. Hyponatremia: a new predictor of mortality in patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33(10):1791-8.
4. Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014; 7:231-9.
5. Caletti MG, Petetta D, Jaitt M, Casaliba S, Gimenez A. Evaluación de costos directos e indirectos del tratamiento del síndrome urémico hemolítico en sus distintas etapas evolutivas. *Medicina (B Aires)*. 2006; 66 (Supl. 3):22-6.
6. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. 2014;SE30(222). [Accessed in: September 2020]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/Boletin%20Integrado%20De%20Vigilancia%20N222-SE30.pdf>
7. Freedman SB, Eltorki M, Chui L, Xie J, et al. Province-Wide Review of Pediatric Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Case Management. *J Pediatr*. 2017; 180:184-90.e1.
8. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. Edición ampliada. 2020;SE2(481). [Accessed in: September 2020]. Available at: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv\\_481\\_edicion\\_ampliada.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_481_edicion_ampliada.pdf)
9. Adragna M, Balestracci A. Microangiopatía trombótica en pediatría. In: Ferraris JR, Briones Orfila L (eds). *Nefrología Pediátrica*. 3<sup>ra</sup> ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2017.p.171-80.
10. Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, Watkins S, et al. Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. *Pediatrics*. 2005; 115(6):e673-80.
11. Bielaszewska M, Köck R, Friedrich AW, von Eiff C, et al. Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome: time to change the diagnostic paradigm? *PLoS One*. 2007; 2(10):e1024.
12. Ardissino G, Possenti I, Tel F, Testa S, Paglialonga F. Time to change the definition of hemolytic uremic syndrome. *Eur J Intern Med*. 2014; 25(2):e29.
13. Davis TK, McKee R, Schnadower D, Tarr PI. Treatment of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2013; 27(3):577-97.
14. Díaz Moreno A, Gálvez H. Valores normales de laboratorio. In: Ferraris JR, Briones Orfila L (eds). *Nefrología Pediátrica*. 3<sup>ra</sup> ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2017.p.599-608.
15. Meyers KE. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin North Am*. 2004; 31(3):559-73.
16. Bergstein J. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13(8):697-700.
17. Hawass NE. Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients. *Br J Radiol*. 1997; 70(832):360-6.

18. Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, Martin SM, Alvarado C. Prodromal Phase of Hemolytic Uremic Syndrome Related to Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*: The Wasted Time. *Pediatr Emerg Care*. 2019 [published online ahead of print, July 8<sup>th</sup>, 2019].
19. McKee RS, Schnadower D, Tarr PI, Xie J, et al. Predicting Hemolytic Uremic Syndrome and Renal Replacement Therapy in Shiga Toxin-producing *Escherichia coli*-infected Children. *Clin Infect Dis*. 2020; 70(8):1643-51.
20. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(8):1407-10.
21. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Felice Civitillo C, et al. Hemoconcentration: a major risk factor for neurological involvement in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30(2):345-52.
22. Mody RK, Gu W, Griffin PM, Jones T, et al. Postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in United States children: clinical spectrum and predictors of in-hospital death. *J Pediatr*. 2015; 166(4):1022-9.
23. Rahman RC, Cobeñas CJ, Drut R, Amoreo OR, et al. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: retrospective analysis of 54 children. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(2):229-33.
24. Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S, et al. Early Volume Expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics*. 2016; 137(1):e20152153.
25. Bonany P, Bilkis MD, Iglesias G, Braun A, et al. Fluid restriction versus volume expansion in children with diarrhea-associated HUS: a retrospective observational study. *Pediatr Nephrol*. 2020; 36(1):103-9.
26. Grisaru S, Midgley JP, Hamiwka LA, Wade AW, Samuel SM. Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in southern Alberta: A long-term single-centre experience. *Paediatr Child Health*. 2011; 16(6):337-40.
27. Serebruany VL, Christenson MJ, Pescetti J, McLean RH. Hypoproteinemia in the hemolytic-uremic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol*. 1993; 7(1):72-3.
28. Tarr GAM, Oltean HN, Phipps AI, Rabinowitz P, Tarr PI. Case definitions of hemolytic uremic syndrome following *Escherichia coli* O157:H7 infection vary in validity. *Int J Med Microbiol*. 2018; 308(8):1121-7.
29. Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK. A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics*. 1994; 94(1):35-40.
30. Schifferli A, von Vigier RO, Fontana M, Spatà G, et al. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: a nationwide surveillance 1997-2003. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(5):591-8.
31. Johnson S, Mark Taylor CM. Hemolytic Uremic Syndrome. In: Avner ED, Harmon WH, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology*. 6<sup>th</sup> ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2009. p.1155-80.
32. Tarr PI. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: distinct mechanisms of pathogenesis. *Kidney Int Suppl*. 2009; (112):S29-32.
33. Balestracci A, Toledo I, Meni Battaglia L, de Lillo L, et al. Postdiarrhoeal haemolytic uremic syndrome without thrombocytopenia. *Nefrologia*. 2017; 37(5):508-14.
34. Balestracci A, Martin SM, Toledo I. Hemoconcentration in hemolytic uremic syndrome: time to review the standard case definition? *Pediatr Nephrol*. 2015; 30(2):361.

# Prevalencia de trastornos respiratorios del sueño en adolescentes y su relación con la presencia de obesidad e hipertensión arterial

## *Prevalence of sleep-disordered breathing among adolescents and its association with the presence of obesity and hypertension*

- Departamento de Pediatría, Hospital Gobernador Centeno, Gral. Pico, Argentina.
- Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- Dirección de Deportes, Ministerio de Bienestar Social, Gobierno de la provincia de La Pampa, Argentina.
- Fundación Centro de Salud e Investigaciones Médicas (CESIM), Santa Rosa, Argentina.
- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.
- Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP-MS/CIC, PBA), Hospital Sor M. Ludovica; La Plata, Argentina.
- Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UNLPam), Santa Rosa, Argentina.

**Correspondencia:**  
Dr. Javier Fraire:  
javier.fraire@  
hospitalitaliano.org.ar

**Financiamiento:**  
El estudio se desarrolló con financiamiento del Ministerio de Bienestar Social de la provincia de La Pampa y de la Universidad Nacional de La Pampa.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 23-10-2020  
Aceptado: 8-2-2021

Dr. Javier A. Fraire<sup>a,b</sup>, Dra. Noelia M. Deltetto<sup>a</sup>, Lic. Fabrizio Catalani<sup>c,d</sup>,  
Estud. Analisa Beneitez<sup>c,d</sup>, Lic. Lucía Martín<sup>c,d</sup>, Dra. Daniela Fischman<sup>c,d</sup>,  
Dra. Alicia B. Orden<sup>e,f</sup> y Dr. Marcos Mayer<sup>d,e,g</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El aumento de prevalencia de trastornos respiratorios del sueño (TRS) y su relación con obesidad e hipertensión arterial (HTA) ha sido poco explorado en adolescentes. El objetivo de este estudio fue investigar la prevalencia de TRS y ronquido en esta población y analizar su asociación con obesidad e HTA.

**Población y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en una muestra de adolescentes. Se realizaron mediciones de peso, talla, perímetro de cintura y cuello, tensión arterial, y el Cuestionario de Sueño Pediátrico (PSQ, por su sigla en inglés).

**Resultados:** Participaron 826 adolescentes, 58 (7 %) presentaron TRS (varones: 5,8 %; mujeres: 8 %) y 80 (9,7 %) se consideraron roncadores (varones: 10,4 %; mujeres: 9,1 %). Se detectaron sobrepeso y obesidad en 216 (26,2 %) y 149 (18 %) sujetos, respectivamente. Una mayor proporción de sujetos con obesidad presentaron TRS con respecto a quienes no tenían obesidad (12,8 % versus 5,8 %;  $p = 0,004$ ). La misma asociación fue encontrada para el ronquido (18,2 % versus 7,8 %;  $<0,001$ ). El 24,6 % dormía menos de 8 horas por día. El 12,6 % presentó valores compatibles con HTA, con una asociación significativa con obesidad y horas de sueño.

**Conclusión:** Se observó una prevalencia elevada de TRS y ronquido en adolescentes y una asociación entre obesidad e HTA, que pone de manifiesto la importancia de abordar esta problemática de manera temprana a fin de evitar complicaciones.

**Palabras clave:** Trastornos del sueño; ronquido; obesidad; hipertensión; adolescentes.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.245>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.245>

**Cómo citar:** Fraire JA, Deltetto NM, Catalani F, Beneitez A, et al. Prevalencia de trastornos respiratorios del sueño en adolescentes y su relación con la presencia de obesidad e hipertensión arterial. Arch Argent Pediatr 2021;119(4):245-250.

### INTRODUCCIÓN

El término trastorno respiratorio del sueño (TRS) describe un síndrome caracterizado por obstrucción variable de la vía aérea superior. Incluye un espectro de entidades clínicas que van desde el ronquido primario al síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Se estima que entre 1 a 4 % de la población general pediátrica y 4 a 11 % de los adolescentes tienen TRS.<sup>1,2</sup>

A pesar de que se ha pensado que el TRS en niños es secundario a anomalías anatómicas de la vía aérea superior, se reconoce la obesidad como un factor de riesgo marcado para el desarrollo de este trastorno.<sup>3</sup>

La obesidad es un problema de salud mundial, debido al incremento en su prevalencia. Más aún, la obesidad infantil es un problema persistente, ya que más del 50 % de los niños con obesidad continuarán presentando esta patología durante la vida adulta.<sup>4</sup>

Los adolescentes con obesidad y TRS pueden presentar alteraciones en el control de la tensión arterial (TA), así como incremento de la probabilidad de desarrollar dislipidemias y resistencia insulínica, con posibilidad de reversión total o parcial con tratamiento adecuado.<sup>3</sup>

El objetivo de este estudio fue investigar la prevalencia de TRS y ronquido entre adolescentes y analizar su asociación con obesidad e hipertensión arterial (HTA).



## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se llevó adelante un estudio epidemiológico, descriptivo, de corte transversal. Entre agosto y octubre del año 2018, en una iniciativa consensuada con la Subsecretaría de Deportes y el Ministerio de Educación de la provincia de La Pampa, se tomó una muestra de niños nacidos durante el año 2005, en instituciones del sistema escolar de las 15 localidades más numerosas de esta provincia. Se evaluaron 30 instituciones educativas, de gestión pública y privada, que aceptaron participar, seleccionadas a partir de un muestreo aleatorio. Se incluyeron estudiantes que representaron, en conjunto, el 15,3 % del total provincial (según el Censo Nacional de Población del 2010, el universo es de 5404 estudiantes) y eran representativos de las distintas realidades regionales. El cálculo del tamaño mínimo muestral se realizó con el objetivo de evaluar, al menos, al 11 % del total provincial (representado por un mínimo de 594 niños), y se escogió este porcentaje por factibilidad y conveniencia. Se incluyeron en la muestra todos los sujetos nacidos en el año 2005 que aceptaron participar, cuyos padres dieron el consentimiento y completaron en su domicilio el Cuestionario de Sueño Pediátrico. Se excluyó a los sujetos que no asistieron a la evaluación antropométrica en la fecha asignada. Los aspectos éticos y metodológicos del estudio fueron evaluados y aprobados por las autoridades de los Ministerios de Bienestar Social y Educación. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Independiente Patagónico (CEIP).

El procedimiento fue conducido por los investigadores principales, que evaluaron los parámetros antropométricos. Los padres y/o cuidadores de los sujetos completaron el cuestionario de sueño, que fue enviado una semana previa al encuentro presencial junto con el correspondiente consentimiento informado y devuelto completo el día de toma de datos antropométricos en las escuelas.

Los datos demográficos (sexo y fecha de nacimiento) de los participantes se obtuvieron a partir de la base de datos del sistema educativo provincial.

### *Evaluación antropométrica*

Se registró el peso en kg (con una balanza digital Tanita BF 350<sup>®</sup>, con una precisión de 10 g) y la talla en cm (estadiómetro portátil, con 1 mm de precisión). Se calculó el índice de masa corporal (IMC, peso kg/talla<sup>2</sup> medida en metros) y, según este, se clasificó a los pacientes con

normopeso, sobrepeso y obesidad de acuerdo a los lineamientos de la *International Obesity Task Force*.<sup>5</sup> La circunferencia de cintura se midió a nivel umbilical, al final de una espiración no forzada (con una cinta métrica inextensible, de 1 mm de precisión). La circunferencia de cuello se midió tanto en varones como en mujeres por debajo del cartílago tiroideos, sobre la prominencia laríngea, con el sujeto de pie con la cabeza orientada en el plano horizontal de Frankfurt, el medidor de frente al sujeto o ligeramente de lado. Para la definición de obesidad abdominal, se utilizaron puntos de corte de circunferencia de cintura propuestos por Fernández y cols. de acuerdo con el sexo y la edad<sup>6</sup> y para definir circunferencia de cuello elevada se utilizaron los propuestos por Souza y col.<sup>7</sup>

### **Evaluación de TA**

Tras permanecer sentados en reposo durante cinco minutos, se procedió a evaluar la TA en dos oportunidades, con un intervalo de un minuto entre cada medición. El procedimiento se realizó en el brazo derecho, con el sujeto sentado en reposo con la espalda apoyada en el respaldo de la silla. Se utilizó un tensiómetro digital validado (OMRON modelo 7121<sup>®</sup>). A fin de identificar a sujetos con valores elevados de TA, se promediaron los valores registrados en ambas determinaciones, y se consideró HTA a un valor de presión arterial sistólica mayor o igual a 130 mmHg y/o una presión arterial diastólica mayor o igual a 80 mmHg.<sup>8</sup>

Los padres o tutores recibieron el Cuestionario de Sueño Pediátrico (PSQ, por su sigla en inglés) destinado a evaluar la presencia de TRS. Se agregaron dos preguntas sobre horas de sueño destinadas a evaluar el tiempo de sueño en una hoja aparte y otro cuestionario destinado a evaluar la actividad física. La estimación de horas de sueño se realizó a partir de la evaluación de la hora en que los padres refieren que sus hijos se acuestan y levantan por la mañana. El cumplimiento de las pautas internacionales de actividad física se evaluó mediante un cuestionario validado para población adolescente<sup>9</sup>, que permite estimar si se cumple o no con la recomendación de al menos 60 minutos diarios de actividad física, considerando sedentarios a los sujetos que no cumplen con este criterio. Los TRS se evaluaron por PSQ que está compuesto de 22 ítems que están divididos en tres dominios principales: ronquido (9 ítems), somnolencia (7 ítems) y



comportamiento hiperactivo o inquieto (6 ítems). Se define como riesgo aumentado para TRS si el resultado es igual a 8 o más. Este cuestionario se encuentra validado en el idioma español.<sup>10</sup> A los fines del presente trabajo, se definió como sujeto roncador a aquel adolescente que respondiera como positivo al menos una de las dos siguientes preguntas del PSQ: ¿Ronca más de la mitad del tiempo? y ¿Ronca siempre?

### Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS para Windows (versión 17.0, SPSS Inc.<sup>®</sup>, Chicago, IL). Los datos se expresaron como la media  $\pm$  desvío estándar de la media, salvo cuando se especificó lo contrario, y se analizaron mediante el test de Student. La asociación entre variables se evaluó mediante la prueba de chi cuadrado y el test exacto de Fischer, o mediante regresión

logística, según correspondiera, o análisis univariados o multivariados. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

De un total de 1017 sujetos convocados inicialmente para participar del estudio, 831 cumplieron con los criterios de inclusión. De estos, cinco fueron excluidos por datos incompletos de evaluación antropométrica, con lo que la muestra para el análisis quedó conformada en 826 adolescentes. La media de edad fue  $13,12 \pm 0,34$  años. Las características generales de la muestra se presentan en la *Tabla 1*.

El promedio de horas de sueño informadas fue de  $8,7 \pm 1,4$ . Se observó una tendencia hacia una mayor presencia de obesidad entre sujetos que no cumplen con al menos 8 horas de sueño, aunque la misma no alcanzó significancia estadística (prueba de chi cuadrado de Pearson: 3,334; *odds ratio*: 1,447;  $p = 0,07$ ).

Se encontró que 58 de 826 estudiantes (7 %) presentaron valores indicativos de TRS, sin diferencias significativas entre sexos (varones: 5,8 % versus mujeres: 8 %). A su vez, un 9,7 % de los sujetos se consideraron roncadores, sin diferencias entre sexos (varones: 10,4 % versus mujeres: 9,1 %).

Se encontró una mayor prevalencia de TRS y ronquidos en estudiantes con obesidad, con una evidente asociación significativa entre estas condiciones. Al mismo tiempo, tanto la circunferencia de cintura elevada, como la circunferencia de cuello elevada se asociaron a una mayor presencia de TRS y ronquidos (*Figuras 1 y 2*).

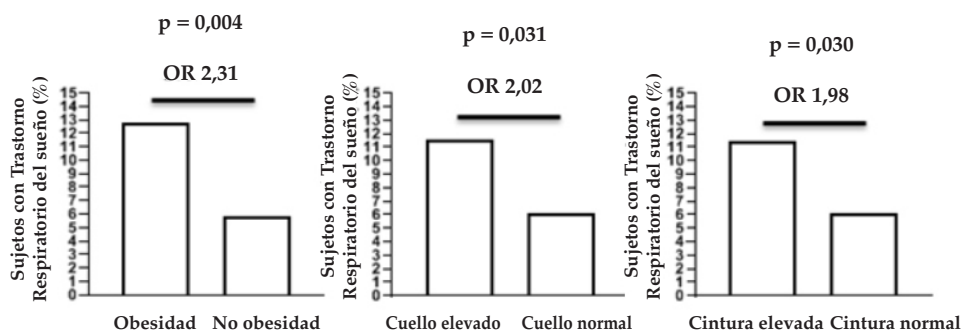
En la *Tabla 2* se muestran los principales

TABLA 1. Características generales de la muestra (N = 826)

Variables	N	%
Sexo		
Masculino	377	45,6
Femenino	449	54,4
Categoría de peso		
Delgadez	39	4,7
Normopeso	422	51,1
Sobrepeso	216	26,2
Obesidad	149	18,0
Obesidad abdominal	140	16,9
Circunferencia de cuello elevada	146	17,7
Hipertensión arterial*	104	12,6

\*La clasificación de hipertensión arterial es solo a los fines de la evaluación epidemiológica. El diagnóstico de esta patología requiere de la evaluación en diferentes momentos.

FIGURA 1. Asociación de trastornos respiratorios del sueño con obesidad y circunferencia de cintura y de cuello en adolescentes (N = 826)



resultados del modelo de regresión logística utilizado para evaluar los factores asociados a la presencia de HTA en adolescentes. Tanto la presencia de obesidad como la disminución de las horas de sueño se asocian de manera positiva y estadísticamente significativa a la presencia de HTA. A su vez, se observó una asociación positiva entre sedentarismo e HTA, aunque no alcanzó significancia estadística ( $p = 0,051$ ). No se evidenció una relación significativa entre el sexo y la TA, ni tampoco se halló relación entre la presencia de TRS e HTA.

## DISCUSIÓN

Se publicaron pocos estudios sobre TRS y ronquido en adolescentes en la literatura mundial y en la República Argentina. Con base en nuestros datos, se identificó que el promedio de horas de sueño notificadas fue de  $8,7 \pm 1,4$ , y que 24,6 % de los evaluados no cumple con las recomendaciones internacionales de dormir 8 o más horas por día.<sup>11</sup> El 7 % de los adolescentes son afectados por TRS. Este resultado es mayor a la prevalencia de 0 a 5,7 % descrita en la literatura.<sup>12-14</sup> Datos de

mayor prevalencia en adolescentes que en niños, sugieren que al menos una parte del aumento de síntomas de TRS en el adulto podría iniciarse en esta etapa de la vida.

No existe una definición universalmente aceptada de ronquido. En la práctica, la percepción humana por parte de los padres es el *gold standard* para su diagnóstico.<sup>15</sup> En estudios en los que se pregunta si el ronquido ocurre siempre, la prevalencia es 1,5 a 6,2 %; si ocurre con frecuencia, la prevalencia es 3,2 a 14,8 %.<sup>15,16</sup> La prevalencia de roncadores encontrada en esta muestra fue de 9,7 %, dentro de los rangos descritos en la literatura.

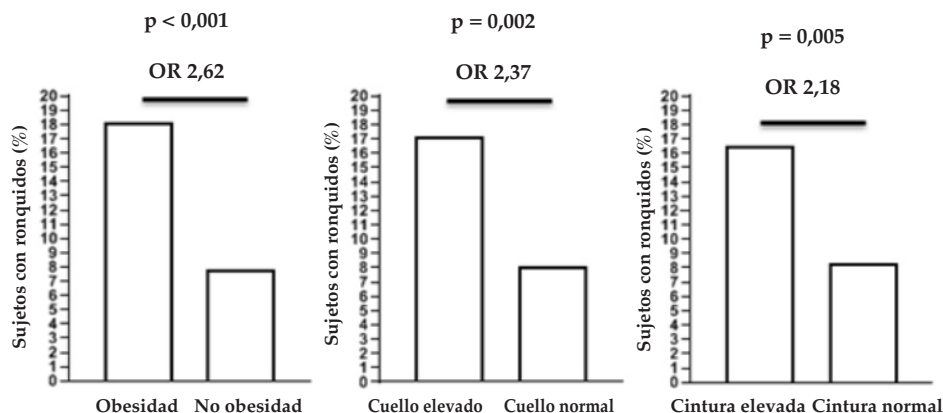
En los adultos, la prevalencia de SAOS se encuentra influenciada por la obesidad.<sup>17</sup> La controversia de esta asociación persiste en niños y adolescentes. El estudio NANOS instaló la noción que la obesidad pediátrica es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de TRS.<sup>18</sup> Ma et al., y Redline et al., en sus estudios, encontraron la misma asociación.<sup>19,20</sup> Se encontró una asociación significativa entre obesidad y TRS en el presente estudio. Los pacientes con obesidad tenían más

TABLA 2. Resultados del modelo de regresión logística para predecir hipertensión arterial en adolescentes a partir de diferentes factores

Predictores	Beta	Beta exponencial	IC95 %	Valor de p
Sexo masculino	0,310	1,364	0,878-2,118	0,167
Sedentarismo	0,464	1,590	0,997-2,535	0,051
Horas de sueño	-0,170	0,844	0,715-0,995	0,044
Obesidad	1,570	4,710	3,002-7,389	<0,001
Trastornos respiratorios del sueño	0,401	1,494	0,725-3,080	0,227

IC95 %: Intervalo de confianza del 95 %.

FIGURA 2. Asociación de ronquido con obesidad y circunferencia de cuello y de cintura en adolescentes (N = 826)



del doble de probabilidades de ser roncadore o tener TRS. Una limitación de esta observación es que no se dispone de datos objetivos de hipertrofia de amígdalas y adenoides;<sup>1,12</sup> pero también se encuentra descrito, que, con la disminución del tejido linfático por la edad, la obesidad juega un rol más preponderante.<sup>21,22</sup> Las diferencias fenotípicas y etológicas en estos dos grupos etarios pueden explicar estos hallazgos.

Los depósitos de grasa alrededor de la vía aérea pueden causar ronquido en la población con obesidad.<sup>15</sup> En el estudio NANOS, 50 % de los padres notificaron ronquido en una población de adolescentes con obesidad, y esta cifra subió a 70 % mediante el análisis polisomnográfico.<sup>18</sup> Ma et al., encontraron una asociación significativa entre peso y ronquido en adolescentes.<sup>19</sup> En coincidencia con estas evidencias, en el presente trabajo se encontró una asociación significativa entre obesidad y ronquido, con el 18,2 % de la población con obesidad que refiere ronquido versus solo el 7,8 % de los sujetos sin obesidad que lo refieren.

El aumento del tamaño del cuello en adultos predice la presencia de SAOS. Glicksman et al., encontraron que el porcentaje de masa grasa en el cuello en niños se asociaba con la gravedad del SAOS.<sup>23</sup> En el presente estudio, se encontraron valores significativamente mayores de circunferencia de cuello en sujetos roncadore y con TRS.

En adultos, la circunferencia de cintura es un factor de riesgo para el desarrollo de TRS. En adolescentes, este dato es contradictorio. Canapari et al., y Danisi et al., demostraron que la circunferencia de cintura se asocia con incremento del riesgo de TRS en la adolescencia.<sup>24,25</sup> Por el contrario, Verhulst y otros<sup>26</sup> informaron que el TRS era independiente de la circunferencia de cintura. En el presente trabajo, la circunferencia de cintura estuvo significativamente asociada con la presencia de TRS y/o ronquido.

Los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular inician en la niñez y pueden continuar hasta la edad adulta.<sup>27</sup> En una revisión sistemática de los estudios publicados en niños y adolescentes de la República Argentina, la prevalencia de HTA fue de 7,35 % y fue mayor en adolescentes que en niños de 10 años o menos.<sup>28</sup> En el presente estudio, la prevalencia de HTA fue de 12,6 %, más alta que lo informado hasta el momento. Es importante reconocer que la Academia Americana de Pediatría revisó la definición de HTA en 2017 y esta definición fue adoptada por la Sociedad Argentina de Pediatría en el año 2019;<sup>8</sup> por lo tanto, la prevalencia de

prehipertensión y/o hipertensión en los niños y adolescentes puede haber cambiado.

Si bien múltiples factores influyen sobre la TA en niños y adolescentes, existen evidencias del papel de la obesidad en el incremento de la prevalencia de HTA en las últimas décadas.<sup>29,30</sup> En el presente estudio, se encontró una asociación significativa entre la HTA y la presencia de obesidad.

Está descrito que el 50 % de los adultos con hipertensión resistente presentan SAOS. En adolescentes, diferentes estudios han evidenciado que la presencia de SAOS se asociaría a incrementos de la presión arterial.<sup>27</sup> Sin embargo, en el presente estudio no se pudo evidenciar una asociación significativa entre HTA y TRS, lo que puede ser atribuido a falta de potencia estadística para detectar dicha asociación en la muestra analizada.

Cambios socioculturales, el aumento de las actividades curriculares y extracurriculares, el uso de dispositivos electrónicos y la cultura de la permanencia de las 24 horas en línea hicieron al adolescente más vulnerable tanto para la duración reducida del sueño como para la mala calidad del sueño.<sup>31</sup> Se ha demostrado la influencia del sueño inadecuado en la etiopatogenia de la obesidad y la HTA.<sup>32,33</sup> En el presente trabajo no se encontró una asociación entre horas de sueño y obesidad. En cambio, sí se observó una asociación positiva entre la disminución de las horas de sueño y la presencia de HTA. Esto concuerda con un metaanálisis reciente,<sup>34</sup> y destaca la duración del sueño como un factor capaz de modular el riesgo cardiovascular en niños y adolescentes.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. La más importante es que se utilizó el PSQ para evaluar la presencia de TRS y no se usó la polisomnografía que es el *gold standard*.<sup>2,35-37</sup> Otra limitación es no disponer de datos de hipertrofia de amígdalas y adenoides y, por lo tanto, no poder relacionar su ausencia o presencia con ronquido y TRS.

No obstante, se logró estimar la prevalencia de TRS y ronquido en adolescentes en la República Argentina.

## CONCLUSIONES

En este estudio se estimó la prevalencia de TRS y ronquido en una población de adolescentes con una edad media de 13 años, encontrando 7,0 % y 9,7 %, respectivamente. Los TRS y ronquidos fueron más prevalentes en adolescentes con obesidad. La disminución de las horas de sueño y la obesidad se asociaron significativamente con registros más altos de TA. Este estudio en adolescentes argentinos, nos da la posibilidad de

conocer los factores epidemiológicos que serían potencialmente reversibles con tratamiento adecuado y oportuno. ■

## REFERENCIAS

- Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016; 47(1):69-94.
- Schechter MS. Technical report: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002; 109(4):e69.
- Arens R, Muzumdar H. Childhood obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol (1985)*. 2010; 108(2):436-44.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 1289 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390(10113):2627-42.
- Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2012; 7(4):284-94.
- Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145(4):439-44.
- Souza MFC, Gurgel RQ, Barreto IDC, Shanmugam S. Neck circumference as screening measure for identifying adolescents with overweight and obesity. *J Hum Growth Dev*. 2016; 26(2):260-6.
- Sociedad Argentina de Cardiología; Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de prevención cardiovascular en la infancia y la adolescencia. Versión resumida. Recomendaciones. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117 (Supl 6):S205-42.
- Laíño F, Balzán N, Santa María C, Salvia A. Validación de un cuestionario de actividad física en niños y adolescentes de Argentina. *Apunts Educ Fís Deporte*. 2017; 127(1):35-43.
- Tomás Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B. Versión española del *Pediatric Sleep Questionnaire*. Un instrumento útil en la investigación de los trastornos del sueño en la infancia. Análisis de su fiabilidad. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(2):121-8.
- Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall W, et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2016; 12(6):785-6.
- Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012; 130(3):e714-55.
- Johnson EO, Roth T. An epidemiologic study of sleep-disordered breathing symptoms among adolescents. *Sleep*. 2006; 29(9):1135-42.
- McArdle N, Ward SV, Bucks RS, Maddison K, et al. The prevalence of common sleep disorders in young adults: a descriptive population-based study. *Sleep*. 2020; 43(10):zsaa072.
- Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5(2):242-52.
- Sánchez T, Rojas C, Casals M, Bennett JT, et al. Trastornos respiratorios del sueño en niños escolares chilenos: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Chil Pediatr*. 2018; 89(6):718-25.
- Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, et al. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005; 165(20):2408-13.
- Alonso-Alvarez ML, Cordero-Guevara JA, Terán-Santos J, González-Martínez M, et al. Obstructive sleep apnea in obese community-dwelling children: The NANOS study. *Sleep*. 2014; 37(5):943-9.
- Ma Y, Peng L, Kou C, Hua S, Yuan H. Associations of Overweight, Obesity and Related Factors with Sleep-Related Breathing Disorders and Snoring in Adolescents: A Cross-Sectional Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14(2):194.
- Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in children: Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(5 Pt 1):1527-32.
- Chan KC, Au CT, Hui LL, Ng SK, et al. How OSA Evolves From Childhood to Young Adulthood: Natural History From a 10-Year Follow-up Study. *Chest*. 2019; 156(1):120-30.
- Su MS, Zhang HL, Cai XH, Lin Y, et al. Obesity in children with different risk factors for obstructive sleep apnea: a community-based study. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(2):211-20.
- Glicksman A, Hadjiyannakis S, Barrowman N, Walker S, et al. Body fat distribution ratios and obstructive sleep apnea severity in youth with obesity. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(4):545-50.
- Danisi JM, Fernández-Mendoza J, Vgontzas AN, Calhoun SL, et al. Association of visceral adiposity and systemic inflammation with sleep disordered breathing in normal weight, never obese adolescents. *Sleep Med*. 2020; 69:103-8.
- Canapari CA, Hoppin AG, Kinane TB, Thomas BJ, et al. Relationship between sleep apnea, fat distribution, and insulin resistance in obese children. *J Clin Sleep Med*. 2011; 7(3):268-73.
- Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman RP, et al. Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr*. 2007; 150(6):608-12.
- Smith DF, Amin RS. OSA and Cardiovascular Risk in Pediatrics. *Chest*. 2019; 156(2):402-13.
- Díaz A, Calandra L. Presión arterial elevada en niños y adolescentes escolarizados de Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(1):5-11.
- Wühl E. Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatr*. 2019; 108(1):37-43.
- Fantini F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, et al. Weight loss and hypertension in obese subjects. *Nutrients*. 2019; 11(7):1667.
- Garipey G, Danna S, Gobina I, Rasmussen M, et al. How are adolescents sleeping? Adolescent sleep patterns and sociodemographic differences in 24 European and North American countries. *J Adolesc Health*. 2020; 66(6S):S81-8.
- Covassin N, Singh P. Sleep duration and cardiovascular disease risk: epidemiologic and experimental evidence. *Sleep Med Clin*. 2016; 11(1):81-9.
- Orden AB, Lamarque MS, Chan D, Mayer MA. Short sleep and low milk intake are associated with obesity in a community of school aged children from Argentina. *Am J Hum Biol*. 2019; 31(3):e23224.
- Santos ESGD, Souza OF. Evidence of the association between sleep duration and blood pressure in adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2021; 39:e2019225.
- Katz SL, Witmans M, Barrowman N, Hoey L, et al. Paediatric sleep resources in Canada: the scope of the problem. *Paediatr Child Health*. 2014; 19(7):367-72.
- Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med*. 2000; 1(1):21-32.
- Rosen CL, Wang R, Taylor HG, Marcus CL, et al. Utility of symptoms to predict treatment outcomes in obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2015; 135(3):e662-71.



## Prevalence of sleep-disordered breathing among adolescents and its association with the presence of obesity and hypertension

- a. Department of Pediatrics, Hospital Gobernador Centeno, Gral. Pico, Argentina.
- b. Division of Clinical Pediatrics, Department of Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- c. Division of Sports, Ministry of Social Welfare, Government of the Province of La Pampa, Argentina.
- d. Fundación Centro de Salud e Investigaciones Médicas (CESIM), Santa Rosa, Argentina.
- e. National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET), Argentina.
- f. Pediatric Research and Development Institute (Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas [IDIP], Ministry of Health/Scientific Research Commission of the Province of Buenos Aires), Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- g. School of Exact and Natural Sciences (UNLPam), Santa Rosa, Argentina.

E-mail address:  
Javier Fraire, M.D.:  
javier.fraire@  
hospitalitaliano.org.ar

**Funding:**  
This study was developed thanks to the funding provided by the Ministry of Social Welfare of the Province of La Pampa and Universidad Nacional de La Pampa.

**Conflict of interest:**  
None.

Received: 10-23-2020  
Accepted: 2-8-2021

Javier A. Fraire, M.D.,<sup>a,b</sup> Noelia M. Deltetto, M.D.,<sup>a</sup> Fabrizio Catalani, B.S.,<sup>c,d</sup> Analisa Beneitez, Student,<sup>c,d</sup> Lucía Martín, B.S.,<sup>c,d</sup> Daniela Fischman, M.D.,<sup>c,d</sup> Alicia B. Orden, M.D.<sup>e,f</sup> and Marcos Mayer, M.D.<sup>d,e,g</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** The increased prevalence of sleep-disordered breathing (SDB) and its association with obesity and hypertension (HTN) have not been thoroughly explored in adolescents. The objective of this study was to investigate the prevalence of SDB and snoring in this population and analyze its association with obesity and HTN. **Population and methods:** This was a descriptive, cross-sectional study in a sample of adolescents. Weight, height, waist and neck circumference, and blood pressure were measured, and the Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ) was administered.

**Results:** A total of 826 adolescents participated, 58 (7 %) had SDB (males: 5.8 %; females: 8 %), and 80 (9.7 %) were considered snorers (males: 10.4 %; females: 9.1 %). Overweight and obesity were detected in 216 (26.2 %) and 149 (18 %) participants, respectively. A higher proportion of subjects with obesity had SDB compared to those who were not obese (12.8 % versus 5.8 %;  $p = 0.004$ ). The same association was observed with snoring (18.2 % versus 7.8 %;  $p < 0.001$ ). Also, 24.6 % slept less than 8 hours a day and 12.6 % had values compatible with HTN, with a significant association with obesity and sleep hours.

**Conclusion:** A high prevalence of SDB and snoring was observed in adolescents, together with an association with obesity and HTN, which highlights the relevance of addressing this problem in an early manner in order to prevent complications.

**Key words:** sleep disorders; snoring; obesity; hypertension; adolescents.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.245>

**To cite:** Fraire JA, Deltetto NM, Catalani F, Beneitez A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing among adolescents and its association with the presence of obesity and hypertension. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):245-250.

### INTRODUCTION

The term sleep-disordered breathing (SDB) describes a syndrome characterized by variable upper airway obstruction. It encompasses several clinical conditions, from primary snoring to obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). It has been estimated that between 1 % and 4 % of the general pediatric population and between 4 % and 11 % of adolescents have SDB.<sup>1,2</sup>

Although it has been considered that SDB in children results from anatomical abnormalities in the upper airways, obesity has been recognized as an important risk factor for the development of this disorder.<sup>3</sup>

Obesity has become a worldwide health problem due to its increased prevalence. Moreover, childhood obesity is an ongoing problem because more than 50 % of children with obesity will be obese adults.<sup>4</sup>

Adolescents with obesity and SDB may show alterations in blood pressure (BP) control and a higher probability of dyslipidemia and insulin resistance, which may be totally or partially reversed with an adequate management.<sup>3</sup>

The objective of this study was to investigate the prevalence of SDB and snoring in adolescents and analyze its association with obesity and hypertension (HTN).

### POPULATION AND METHODS

This was an epidemiological, descriptive, and cross-sectional study. Between August and October 2018, as part of an initiative agreed upon by the Department of Sports and the Ministry of Education of the province



of La Pampa, a sample made up of children born in 2005 who were attending school in any of the 15 most populous districts in that province was established. Thirty public and private schools that agreed to participate were assessed, which had been randomly selected. Included students accounted for, overall, 15.3 % of the total for the province (as per the National Population Census of 2010, the universe included 5404 students) and represented the different regional realities. The minimum sample size was estimated to assess at least 11 % of the total for the province (represented by at least 594 children), and this percentage was selected due to its feasibility and convenience. All subjects born in 2005 who agreed to participate, whose parents gave their consent and completed the Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ) at home, were included. Subjects who did not attend the anthropometric assessment on the expected date were excluded. The study ethical and methodological aspects were assessed and approved by the authorities of the Ministry of Social Welfare and the Ministry of Education. The protocol was approved by the Patagonian Independent Ethics Committee (Comité de Ética Independiente Patagónico, CEIP).

The procedure was performed by the principal investigators, who assessed anthropometric parameters. Participants' parents and / or caregivers completed the sleep questionnaire, which was sent the week prior to the assessment with the corresponding informed consent form, and was returned completed on the day of anthropometric data measurement at school.

Participants' demographic data (sex and date of birth) were obtained from the provincial education system database.

### **Anthropometric assessment**

Weight was recorded in kg using a digital scale (Tanita BF 350®) with a 10 g precision and height, in cm using a portable stadiometer with a 1 mm precision. Body mass index (BMI) was estimated (weight in kg/height<sup>2</sup> in m) and used to classify patients into normal weight, overweight, and obese according to the International Obesity Task Force guidelines.<sup>5</sup> Waist circumference was measured at the umbilical level, at the end of a normal expiration, using a non-extensible tape measure with a 1 mm precision. Neck circumference was measured both in males and females just below the thyroid cartilage, above the laryngeal prominence, with the subject in standing position and their head adjusted to

the Frankfurt plane; the observer was standing in front of the subject or slightly to their side. Abdominal obesity was defined using the waist circumference cut-off points proposed by Fernández et al. based on sex and age,<sup>6</sup> whereas high neck circumference was defined according to the cut-off points proposed by Souza et al.<sup>7</sup>

### **BP assessment**

BP was measured two times, after having the subject rest in sitting position for 5 minutes, with a 1-minute interval. The measurement was performed on the right arm, with the subject sitting down with their back against the back of the chair, using a validated digital sphygmomanometer (OMRON model 7121®). In order to identify subjects with high BP values, both BP recordings were averaged. HTN was defined if the systolic BP was  $\geq 130$  mmHg and / or diastolic BP was  $\geq 80$  mmHg.<sup>8</sup>

Parents or tutors received the PSQ, aimed at detecting the presence of SDB. Two additional questions were included about sleep hours in order to assess sleep time separately and another questionnaire aimed at assessing physical activity. Sleep hours were estimated based on the time referred by parents about the time their children went to bed and got up in the morning. Compliance with international physical activity guidelines was assessed using a questionnaire validated for the adolescent population,<sup>9</sup> which allows to estimate compliance or lack of compliance with the recommendation of at least 60 minutes of physical activity a day, and subjects who did not meet this criterion were considered to have a sedentary lifestyle. SDB was assessed with the PSQ, which is made up of 22 items and divided into 3 main domains: snoring (9 items), sleepiness (7 items), and inattentive/hyperactive behavior (6 items). An increased risk for SDB was defined if the score was 8 or higher. The questionnaire was validated in Spanish.<sup>10</sup> For this study, snorer was defined as an adolescent who answered "yes" to at least 1 of the 2 following questions in the PSQ: "Does your child snore more than half the time?" and "Does your child always snore?"

### **Statistical analysis**

The SPSS software for Windows (version 17.0, SPSS Inc.®, Chicago, IL) was used. Data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, except when otherwise specified, and analyzed using Student's t test. The association among outcome

measures was assessed using a  $\chi^2$  test and Fisher's exact test, or based on logistic regression, as applicable, or univariate or multivariate analyses. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

Out of 1017 subjects initially invited to participate in the study, 831 met the inclusion criteria. Of these, 5 were excluded due to an incomplete anthropometric assessment, so the analysis sample was made up of 826 adolescents. Their mean age was  $13.12 \pm 0.34$  years. The general characteristics of the sample are shown in Table 1.

TABLE 1. General characteristics of the sample ( $N = 826$ )

Outcome measures	N	%
Sex		
Male	377	45.6
Female	449	54.4
Weight category		
Thinness	39	4.7
Normal weight	422	51.1
Overweight	216	26.2
Obesity	149	18.0
Abdominal obesity	140	16.9
High neck circumference	146	17.7
Hypertension*	104	12.6

\*The classification of hypertension is only for epidemiological assessment purposes. The diagnosis of this condition requires an assessment at different time points.

The average number of reported sleep hours was  $8.7 \pm 1.4$ . There was a tendency towards a higher presence of obesity in subjects who sleep less than 8 hours, although it was not statistically significant (Pearson's  $\chi^2$  test: 3.334; odds ratio: 1.447;  $p = 0.07$ ).

It was observed that 58 out of 826 students (7 %) had values indicative of SDB, and no significant differences were observed between sexes (males: 5.8 % versus females: 8 %). In turn, 9.7 % of subjects were considered snorers, without differences between sexes (males: 10.4 % versus females: 9.1 %).

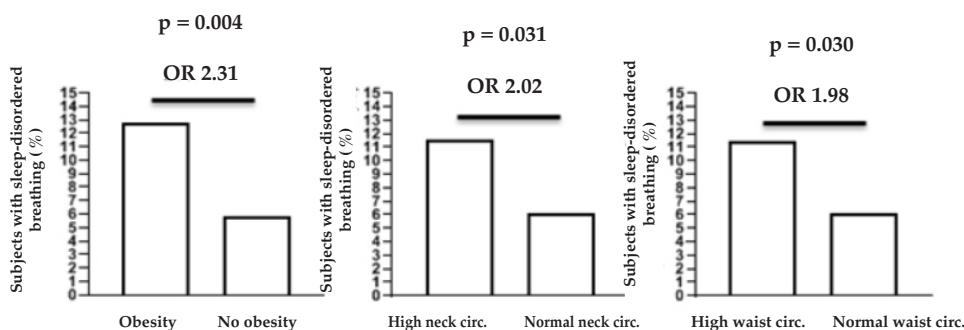
There was a higher prevalence of SDB and snoring among obese students, with an evident and significant association between these conditions. At the same time, both a high waist circumference and a high neck circumference were associated with a higher presence of SDB and snoring (Figures 1 and 2).

Table 2 shows the main results of the logistic regression model used to assess the factors associated with the presence of HTN in adolescents. Both obesity and reduced sleep hours have a positive and statistically significant association with the presence of HTN. In turn, there was a positive association between a sedentary lifestyle and HTN, although it was not statistically significant ( $p = 0.051$ ). There was no evidence of a significant relation between sex and BP or between SDB and HTN.

## DISCUSSION

Few studies in the worldwide and Argentine bibliography have been published about SDB and snoring in adolescents. Based on our data, it was observed that the average reported

FIGURE 1. Association between sleep-disordered breathing and obesity and waist and neck circumference in adolescents ( $N = 826$ )



sleep hours was  $8.7 \pm 1.4$ , and that 24.6 % of assessed subjects did not meet the international recommendations of 8 hours or more of sleep per day.<sup>11</sup> Also, 7 % of adolescents had SDB. This result is higher than the 0-5.7 % prevalence described in the bibliography.<sup>12-14</sup> Data of a higher prevalence in adolescents than in children suggest that at least part of the increase of SDB symptoms in adults may start in this stage of life.

There is no universally accepted definition of snoring. In practice, parental perception is the gold standard for diagnosis.<sup>15</sup> In studies that asked whether snoring occurred always, prevalence was 1.5-6.2 %; and when asked if it occurred frequently, prevalence was 3.2-14.8 %.<sup>15,16</sup> The prevalence of snorers in this sample was 9.7 %, consistent with the ranges described in the bibliography.

Among adults, the prevalence of OSAS is affected by obesity.<sup>17</sup> The controversy of such association persists in children and adolescents. The NANOS study introduced the concept

that pediatric obesity is a major risk factor for SDB.<sup>18</sup> In their studies, Ma et al. and Redline et al. found the same association.<sup>19,20</sup> This study found a significant association between obesity and SDB. Patients with obesity were more than two times more likely to be snorers or have SDB. A limitation of this observation is that there are no objective data available about adenotonsillar hypertrophy;<sup>1,12</sup> but it has also been described that, with the reduction of lymphatic tissue due to aging, obesity plays a more relevant role.<sup>21,22</sup> Phenotypic and etiologic differences in these 2 age groups may explain such findings.

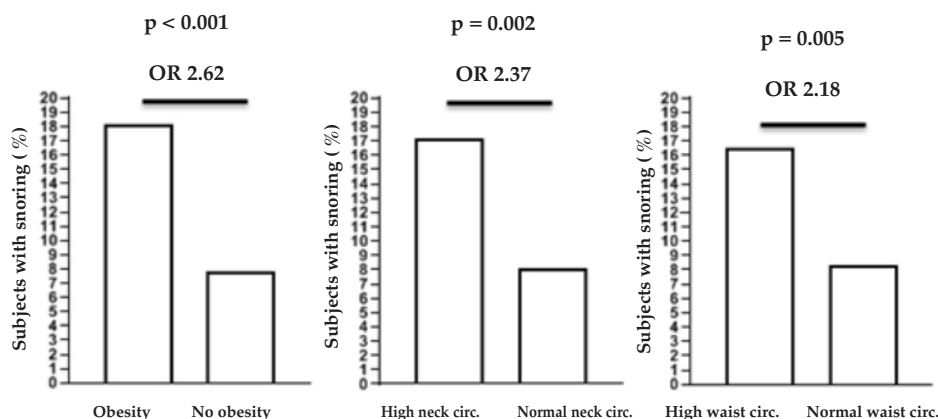
Fat deposits around the airways may cause snoring in the obese population.<sup>15</sup> In the NANOS study, 50 % of parents reported snoring in a population of obese adolescents, and this value increased to 70 % once a polysomnography was done.<sup>18</sup> Ma et al. found a significant association between weight and snoring in adolescents.<sup>19</sup> Consistent with this evidence, this study found a significant association between obesity and snoring, as snoring was reported by 18.2 % of the

TABLE 2. Results of a logistic regression model to predict hypertension in adolescents based on different factors

Predictors	Beta	Exponential beta	95 % CI	p value
Male sex	0,310	1,364	0,878-2,118	0,167
Sedentary lifestyle	0,464	1,590	0,997-2,535	0,051
Sleep hours	-0,170	0,844	0,715-0,995	0,044
Obesity	1,570	4,710	3,002-7,389	< 0,001
Sleep-disordered breathing	0,401	1,494	0,725-3,080	0,227

CI: confidence interval.

FIGURE 2. Association between snoring and obesity and neck and waist circumference in adolescents (N = 826)



obese population versus only 7.8 % of non-obese subjects.

The increase in neck size in adults is a predictor of OSAS. Glicksman et al. observed that the percentage of neck fat mass in children was associated with the severity of OSAS.<sup>23</sup> In this study, a significantly higher neck circumference was observed in subjects with SDB and snoring.

In adults, waist circumference is a risk factor for the development of SDB. In adolescents, information is contradictory. Canapari et al. and Danisi et al. demonstrated that waist circumference is associated with an increased risk for SDB in adolescence.<sup>24,25</sup> On the contrary, Verhulst et al.<sup>26</sup> reported that SDB was independent from waist circumference. In this study, waist circumference was significantly associated with the presence of SDB and/or snoring.

Risk factors for cardiovascular disease start during childhood and may continue in adulthood.<sup>27</sup> A systematic review of published studies conducted in children and adolescents in Argentina showed that the prevalence of HTN was 7.35 % and higher in adolescents than in children aged 10 years or younger.<sup>28</sup> In this study, the prevalence of HTN was 12.6 %, which is higher than what has been reported to date. It is important to note that, in 2017, the American Academy of Pediatrics reviewed the definition of HTN, and such definition was adopted by the *Sociedad Argentina de Pediatría* in 2019;<sup>8</sup> therefore, the prevalence of prehypertension and/or hypertension in children and adolescents may have changed.

Although multiple factors affect BP in both children and adolescents, there is evidence of the role of obesity in the increased prevalence of HTN in recent decades.<sup>29,30</sup> This study found a significant association between HTN and obesity.

It has been described that 50 % of adults with resistant HTN develop OSAS. In adolescents, different studies have evidenced that the presence of OSAS may be associated with increased BP.<sup>27</sup> However, in this study, it was not possible to establish a significant association between HTN and SDB, but this may be due to the lack of statistical power to detect such association in the studied sample.

Sociocultural changes, the increase in school and out-of-school activities, electronic device use, and the culture of a permanent online presence have turned adolescents into a vulnerable population both in relation to the reduction in

sleep hours and poor sleep quality.<sup>31</sup> It has been demonstrated that poor sleep has an effect on the etiopathogenesis of obesity and HTN.<sup>32,33</sup> This study did not establish an association between sleep hours and obesity. However, a positive association was observed between reduced sleep hours and HTN. This is consistent with a recent meta-analysis,<sup>34</sup> and highlights the duration of sleep as a factor capable of regulating cardiovascular risk in children and adolescents.

This study has some limitations. The most important limitation is that the PSQ was used to detect the presence of SDB instead of a polysomnography, which is the gold standard procedure.<sup>2,35-37</sup> Another limitation is that there were no data available about adenotonsillar hypertrophy; therefore, it was not possible to establish a relationship between its presence or absence and snoring and SDB.

Notwithstanding this, it was possible to estimate the prevalence of SDB and snoring in adolescents in Argentina.

## CONCLUSIONS

This study estimated that the prevalence of SDB and snoring in a population of adolescents (mean age: 13 years) was 7.0 % and 9.7 %, respectively. SDB and snoring were more prevalent among adolescents with obesity. A reduction in sleep hours and the presence of obesity were significantly associated with higher BP recordings. This study conducted in Argentine adolescents allows to establish the epidemiological factors that may be potentially reversed with an adequate and timely management. ■

## REFERENCES

1. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016; 47(1):69-94.
2. Schechter MS. Technical report: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2002; 109(4):e69.
3. Arens R, Muzumdar H. Childhood obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol (1985).* 2010; 108(2):436-44.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 1289 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017; 390(10113):2627-42.
5. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes.* 2012; 7(4):284-94.
6. Fernández JR, Redden DT, Pietrobello A, Allison DB. Waist



- circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145(4):439-44.
7. Souza MFC, Gurgel RQ, Barreto ÍDC, Shanmugam S. Neck circumference as screening measure for identifying adolescents with overweight and obesity. *J Hum Growth Dev*. 2016; 26(2):260-6.
  8. Sociedad Argentina de Cardiología; Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de prevención cardiovascular en la infancia y la adolescencia. Versión resumida. Recomendaciones. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117 (Supl 6):S205-42.
  9. Laíño F, Balzán N, Santa María C, Salvia A. Validación de un cuestionario de actividad física en niños y adolescentes de Argentina. *Apunts Educ Fís Deporte*. 2017; 127(1):35-43.
  10. Tomás Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B. Versión española del *Pediatric Sleep Questionnaire*. Un instrumento útil en la investigación de los trastornos del sueño en la infancia. Análisis de su fiabilidad. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(2):121-8.
  11. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall W, et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2016; 12(6):785-6.
  12. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012; 130(3):e714-55.
  13. Johnson EO, Roth T. An epidemiologic study of sleep-disordered breathing symptoms among adolescents. *Sleep*. 2006; 29(9):1135-42.
  14. McArdle N, Ward SV, Bucks RS, Maddison K, et al. The prevalence of common sleep disorders in Young adults: a descriptive population-based study. *Sleep*. 2020; 43(10):zsa072.
  15. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5(2):242-52.
  16. Sánchez T, Rojas C, Casals M, Bennett JT, et al. Trastornos respiratorios del sueño en niños escolares chilenos: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Chil Pediatr*. 2018; 89(6):718-25.
  17. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, et al. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005; 165(20):2408-13.
  18. Alonso-Alvarez ML, Cordero-Guevara JA, Terán-Santos J, González-Martínez M, et al. Obstructive sleep apnea in obese community-dwelling children: The NANOS study. *Sleep*. 2014; 37(5):943-9.
  19. Ma Y, Peng L, Kou C, Hua S, Yuan H. Associations of Overweight, Obesity and Related Factors with Sleep-Related Breathing Disorders and Snoring in Adolescents: A Cross-Sectional Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14(2):194.
  20. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in children: Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(5 Pt 1):1527-32.
  21. Chan KC, Au CT, Hui LL, Ng SK, et al. How OSA Evolves From Childhood to Young Adulthood: Natural History From a 10-Year Follow-up Study. *Chest*. 2019; 156(1):120-30.
  22. Su MS, Zhang HL, Cai XH, Lin Y, et al. Obesity in children with different risk factors for obstructive sleep apnea: a community-based study. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(2):211-20.
  23. Glicksman A, Hadjiyannakis S, Barrowman N, Walker S, et al. Body fat distribution ratios and obstructive sleep apnea severity in youth with obesity. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(4):545-50.
  24. Danisi JM, Fernández-Mendoza J, Vgontzas AN, Calhoun SL, et al. Association of visceral adiposity and systemic inflammation with sleep disordered breathing in normal weight, never obese adolescents. *Sleep Med*. 2020; 69:103-8.
  25. Canapari CA, Hoppin AG, Kinane TB, Thomas BJ, et al. Relationship between sleep apnea, fat distribution, and insulin resistance in obese children. *J Clin Sleep Med*. 2011; 7(3):268-73.
  26. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman RP, et al. Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr*. 2007; 150(6):608-12.
  27. Smith DF, Amin RS. OSA and Cardiovascular Risk in Pediatrics. *Chest*. 2019; 156(2):402-13.
  28. Díaz A, Calandra L. Presión arterial elevada en niños y adolescentes escolarizados de Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(1):5-11.
  29. Wühl E. Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatr*. 2019; 108(1):37-43.
  30. Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, et al. Weight loss and hypertension in obese subjects. *Nutrients*. 2019; 11(7):1667.
  31. Garipey G, Danna S, Gobiña I, Rasmussen M, et al. How are adolescents sleeping? Adolescent sleep patterns and sociodemographic differences in 24 European and North American countries. *J Adolesc Health*. 2020; 66(6S):S81-8.
  32. Covassin N, Singh P. Sleep duration and cardiovascular disease risk: epidemiologic and experimental evidence. *Sleep Med Clin*. 2016; 11(1):81-9.
  33. Orden AB, Lamarque MS, Chan D, Mayer MA. Short sleep and low milk intake are associated with obesity in a community of school aged children from Argentina. *Am J Hum Biol*. 2019; 31(3):e23224.
  34. Santos ESGD, Souza OF. Evidence of the association between sleep duration and blood pressure in adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2021; 39:e2019225.
  35. Katz SL, Witmans M, Barrowman N, Hoey L, et al. Paediatric sleep resources in Canada: the scope of the problem. *Paediatr Child Health*. 2014; 19(7):367-72.
  36. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med*. 2000; 1(1):21-32.
  37. Rosen CL, Wang R, Taylor HG, Marcus CL, et al. Utility of symptoms to predict treatment outcomes in obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2015; 135(3):e662-71.

# Concordancia en la medición testicular de varones adolescentes con 3 métodos de orquidometría

## Concordance of testicular measurement in male adolescents with three methods of orchidometry

Dr. Gonzalo Agüero<sup>a</sup> y Dr. Enrique Berner<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** El orquidómetro de Prader es el método estándar para medir el volumen testicular (VT) en niños y adolescentes.

**Objetivo.** Evaluar la concordancia en la estimación del VT y del inicio puberal con las técnicas de orquidometría de Prader, Chipkevitch y Sotos.

**Métodos.** Diseño descriptivo transversal realizado en varones de entre 9 y 20 años. Se midió el VT (ml) en cada adolescente con las técnicas de Prader (método de referencia), Chipkevitch (modelo gráfico) y Sotos (medición de ancho testicular con regla plástica y fórmula equivalente a ecuación elipsoide). Se excluyeron varones con patología urogenital y enfermedades que afectan el crecimiento testicular. Para la concordancia entre métodos, se utilizó *kappa* para el inicio puberal, y coeficiente de correlación intraclase (CCI) y gráficos de Bland-Altman (GBA) para el VT.

**Resultados.** Se incluyeron 377 varones sanos. Para la concordancia en VT (ml), la comparación Prader-Chipkevitch obtuvo CCI: 0,994 y  $p < 0,001$ ; y de CCI: 0,312 y  $p < 0,001$  para la de Prader-Sotos. En los GBA se halló una media de las diferencias cercana a 0 ml en la comparación Prader-Chipkevitch y cercana a 8 ml en la de Prader-Sotos. El acuerdo en el inicio puberal obtuvo un valor de *kappa* 0,93 en la comparación Prader-Chipkevitch y de 0,75 en la de Prader-Sotos.

**Conclusión.** Los orquidómetros de Prader y Chipkevitch tienen una excelente concordancia en la estimación del VT y el inicio puberal; por lo tanto, podrían intercambiarse en la atención diaria de varones adolescentes. El método de Sotos mostró una concordancia buena en la estimación del inicio puberal, pero baja en la medición del VT.

**Palabras clave:** *pubertad; testículo; desarrollo del adolescente; medicina del adolescente.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.251>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.251>

**Cómo citar:** Agüero G, Berner E. Concordancia en la medición testicular de varones adolescentes con 3 métodos de orquidometría. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):251-258.

### INTRODUCCIÓN

La medición del volumen testicular (VT) en niños y adolescentes es un indicador clínico que permite evaluar el desarrollo puberal y el componente testicular de enfermedades urogenitales, como el varicocele, y sistémicas sobre la función gonadal.<sup>1,2</sup> Distintas sociedades científicas recomiendan realizar un examen genital anual en niños y varones adolescentes<sup>3,4</sup> mediante la determinación de los estadios de Tanner y la estimación del VT con el orquidómetro de Prader. Este orquidómetro es el método de referencia en orquidometría clínica y en la detección del inicio puberal masculino.<sup>5,6</sup>

La concordancia es el grado en que dos o más observadores, métodos o técnicas están de acuerdo sobre el mismo fenómeno medido. Adquiere relevancia cuando se desea conocer si es posible obtener resultados equivalentes con un método o instrumento diferente al de uso habitual; de tal manera que, eventualmente, uno y otro puedan ser reemplazados o intercambiados por cuestiones de facilidad de uso, costo y seguridad, entre otras.<sup>7</sup>

Nuestro objetivo fue evaluar la concordancia en la estimación del VT y del inicio puberal con los métodos de orquidometría de Prader, Chipkevitch<sup>2</sup> y Sotos<sup>1</sup>, con el primero como método de referencia.

### POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño: Estudio descriptivo transversal realizado en un hospital público entre el 1 de junio de 2018 y

a. Servicio de Adolescencia, Hospital de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

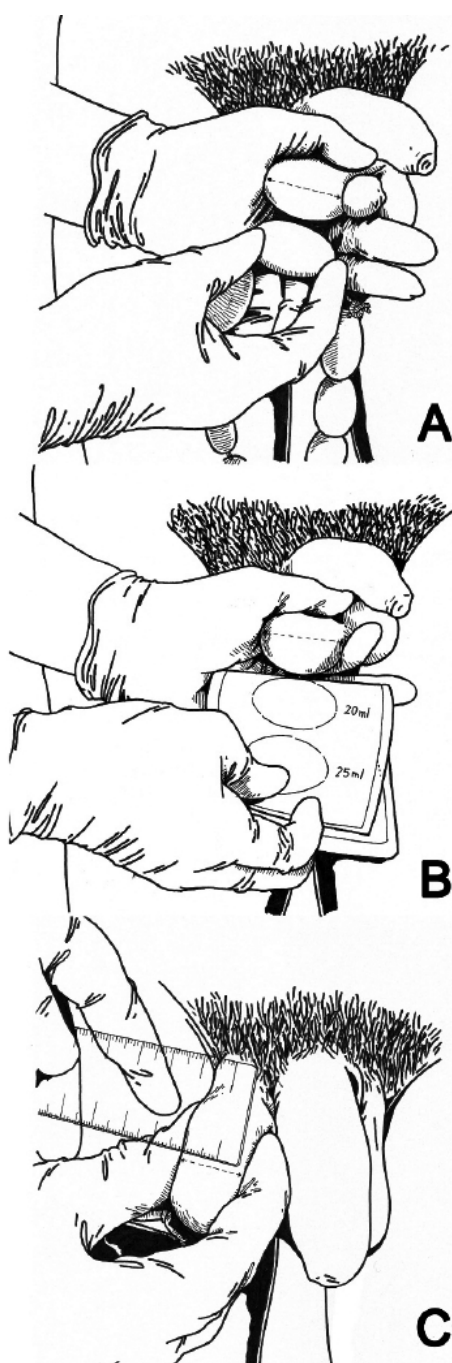
**Correspondencia:**  
Dr. Gonzalo Agüero:  
aguerogonzalo@gmail.com

**Financiamiento:**  
Beca SAP de investigación, período 2018.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 31-10-2020  
Aceptado: 8-2-2021

FIGURA 1. Medición del volumen testicular con tres técnicas de orquidometría



A: orquidómetro de Prader; B: método gráfico de Chipkevitch. Las técnicas A y B permiten comparar el eje mayor o largo testicular; por lo tanto, las cuentas del orquidómetro o la imagen de la tarjeta deben estar paralelas al eje mayor del testículo y lo más cerca posible de este; C: método de Sotos; esta técnica permite medir el ancho testicular y se recomienda realizar la medición visual desde 30 a 40 cm de distancia para neutralizar el paralaje.

Fuente: los gráficos son autoría del Dr. Gonzalo Agüero.

el 28 de febrero de 2020.

Población: Varones adolescentes.

**Criterios de inclusión:** varones argentinos de 9 a 20 años, sin antecedentes relevantes, que concurren a controles de salud.

**Criterios de exclusión:** alteraciones puberales, hipogonadismo, anomalías urogenitales congénitas, patología escrotal, enfermedades crónicas que afectan el crecimiento testicular, discapacidad intelectual, enfermedad aguda en curso y negativa a participar del estudio. Si algún adolescente cumplió con los criterios de inclusión, pero en el examen genital se detectó alguna de las patologías citadas, entonces fue eliminado del estudio.

### Variables

**Estadios de Tanner.**<sup>8-10</sup> Clasifica el desarrollo puberal en cinco estadios, según los cambios morfológicos de los genitales externos (G) y vello púbico (VP). El estadio 1 se considera prepuberal; los estadios 2-4, pubertad en curso; y el estadio 5, desarrollo completo.

**Volumen testicular (ml).** Se midió el volumen de ambos testículos con tres técnicas orquidométricas. El orquidómetro de Prader se utiliza para medir por palpación comparativa entre el testículo y un ovoide de volumen conocido.<sup>11,12</sup> Es el orquidómetro más utilizado para medir el volumen testicular, complementa la estadificación de Tanner y es de particular utilidad para discriminar el desarrollo prepuberal del peripuberal en adolescente tempranos.<sup>5,6</sup> El método visual de Chipkevitch<sup>2,13</sup> propone la comparación entre el testículo y una tarjeta con seis óvalos de proporciones conocidas. Por último, con el método de Sotos<sup>1,14</sup> se realiza la medición del ancho testicular aplicado a una variante de la fórmula elipsoide que coincide con la medición ecográfica (Figura 1 y Tabla 1). Se considera que la ecografía permite estimar el VT con mayor precisión, aunque es un método poco práctico para la atención diaria de niños y adolescentes; por lo tanto, su uso se reserva para evaluación de problemas urogenitales.<sup>1,14</sup>

**Inicio puberal.** La pubertad masculina comienza al alcanzar un VT  $\geq 4$  ml en la orquidometría de Prader; este valor corresponde a un volumen ecográfico  $\geq 1,4$  ml.<sup>15</sup> Dado que sus autores no describieron un valor de corte para el inicio puberal, se asume un VT  $\geq 1,4$  ml en el caso de Sotos (su método coincide con la ecografía) y  $\geq 3,5$  ml en el caso de Chipkevitch (valor más próximo al indicado por orquidometría de Prader,

ver Tabla 1). El inicio puberal se mide en términos de sí/no.

**Muestreo.** Se estimó el intervalo de confianza (IC) para una media, sobre la asunción de que la mayor variabilidad en el VT obtenido por orquidometría de Prader es a los 14 años (media: 15 ml, desviación estándar [DE] 7 ml),<sup>16</sup> con un IC 95 % y una precisión de 2 ml; se requieren 50 adolescentes por cada estadio de Tanner (250 varones y 500 testículos). Los participantes se incluyeron de manera secuencial por un muestreo aleatorio simple, limitado por el número de consultas diarias realizadas por varones.

**Procedimientos.** El investigador principal evaluó a todos los participantes en la siguiente secuencia: estadificación de Tanner; palpación del contenido escrotal para excluir patología testicular, del cordón espermático o del epidídimo; y medición comenzando por el testículo derecho con las técnicas en el siguiente orden: Chipkevitch, Sotos y Prader.

**Control de sesgos.** Para evitar la influencia de factores urogenitales o enfermedades crónicas, se evaluaron solo adolescentes saludables, sin antecedentes clínicos relevantes.

Para obtener un VT confiable, todas las

TABLA 1. Características de 3 técnicas de orquidometría clínica

Caraterística	Orquidómetro de Prader	Método visual de Chipkevitch	Método de Sotos
Instrumento	Ovoides de volumen conocido unidos por una cuerda.	Modelo gráfico o tarjeta con seis óvalos de dimensiones conocidas.	Regla plástica transparente y una variante de la fórmula de ecuación elipsoide.
Justificación del método	Se asume que el testículo es un elipsoide rotacional. El VT se obtuvo a partir del ancho y largo testicular (medidos con calibre o regla), y se aplicó la ecuación elipsoide: $0,52 \times W^2 \times L$ donde W = ancho testicular y L = longitud testicular. En el cálculo se incluye la piel escrotal y otros tejidos adyacentes, por esto ambos métodos sobrestiman el VT.		Obtiene un VT similar al valor ecográfico, al eliminar de su cálculo los tejidos adyacentes del testículo. Utiliza la ecuación elipsoide: $(W-ss)^3 \times 0,88$ donde W = ancho testicular y ss = doble piel escrotal, que varía según el estadio de Tanner (G1, G2 y G3 ~1,5 mm; G4 y G5 ~2 mm).
Técnica (orquidometría)	Se toma el testículo con una mano; con la otra se toma el orquidómetro y se compara con la cuenta más parecida en volumen o en eje mayor.	Se toma testículo con una mano; con la otra se toma la tarjeta y se compara el eje mayor del testículo con el eje mayor del dibujo que más se aproxime.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se determina el estadio genital de Tanner.</li> <li>• Se toma el testículo entre índice y pulgar y se mide su ancho.</li> <li>• Se resta la doble piel escrotal al ancho testicular.</li> <li>• Se utilizan los datos en la ecuación elipsoide.</li> </ul>
Escala	Cuentas de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 20, 25 ml y valores intermedios entre cuentas no consecutivas.	Óvalos de 2, 5, 10, 15, 20, 25 ml y sus valores intermedios. Los VT < 2 ml se asumieron como iguales a 1 ml.	Depende de la medición del ancho testicular: dado que no tiene límite máximo de VT, puede medir con exactitud testículos grandes.
Intrapolación	Cuando el volumen de un testículo quedó entre dos cuentas u óvalos, se tomó el valor intermedio. Por ejemplo: entre 15 y 20 ml, se tomó 17,5 ml.		No aplica.
Extrapolación	Cuando el VT fue >25 ml se registró como de 25 ml, dado que no se puede extrapolar de manera confiable.		No aplica.
Costo*	\$ 1000-1300.	Impresión y plastificado de la tarjeta \$ 100-120.	Regla \$ 30-40.

VT: volumen testicular.

\*Costos expresados en pesos argentinos, estimados en agosto de 2020.

Fuente: elaborado a partir de datos obtenidos de las referencias 1, 2, 11-14.



mediciones se realizaron con las siguientes condiciones: se utilizaron los mismos instrumentos en cada medición, se cuidó que el ambiente estuviese templado ( $\geq 20$  °C) para evitar el reflejo cremasteriano, y se disminuyó al máximo posible la piel escrotal circundante sin comprimir ni deformar el testículo.

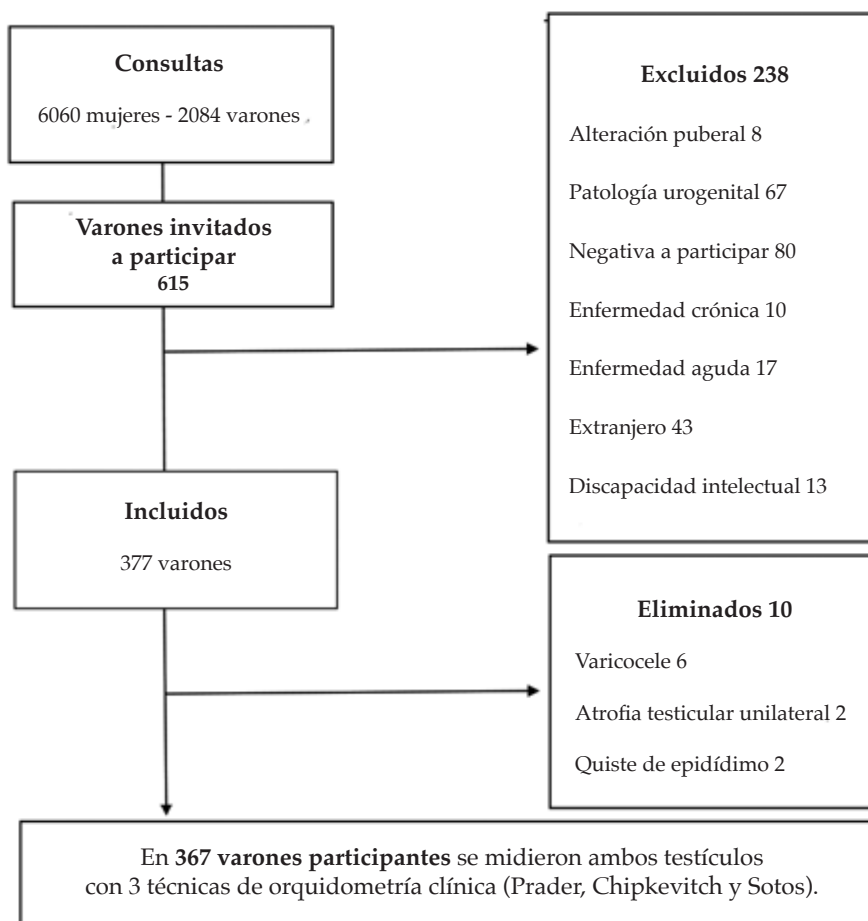
El análisis estadístico fue cegado para compensar la falta de ciego en las mediciones del VT realizadas por el investigador principal.

Para evaluar la reproductibilidad de los métodos en diferentes observadores, se estimó el acuerdo intra e interobservador en 13 participantes que aceptaron ser evaluados por un segundo observador, durante los primeros tres meses del estudio. La comparación interobservador se realizó entre el investigador principal (pediatra con 10 años de experiencia

en atención de adolescentes) y una médica generalista con un año de experiencia en atención de adolescentes. Cada observador evaluó de forma ciega el estadio puberal y el VT en dos oportunidades, tal como se describe en la sección *Procedimientos*.

**Procesamiento y análisis de datos.** Las variables cuantitativas se describieron con medidas de distribución central, desviación estándar (DE) y rango intercuartílico. Dado que el VT no se ajustó a una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov), para su correlación y comparación se utilizó el coeficiente de Pearson y prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas, respectivamente. La concordancia entre variables categóricas (inicio puberal) se comparó con el coeficiente Kappa-Cohen; para las variables cuantitativas (VT en

FIGURA 2. Flujograma de los adolescentes en el estudio



ml) se utilizaron el coeficiente de correlación intraclase (CCI) y los gráficos de Bland-Altman (GBA). El CCI permite medir concordancia entre dos o más valoraciones cuantitativas obtenidas con diferentes instrumentos o diferentes observadores; sus valores pueden oscilar entre 0 (ausencia de concordancia) y 1 (concordancia absoluta). Los GBA permiten comparar técnicas de medición sobre una misma variable cuantitativa y cuantificar la diferencia

media entre ambos métodos y los límites de confianza, entre los cuales se incluyen el 95 % de las diferencias entre una técnica de medición y la otra. Si ambos métodos concuerdan, la diferencia media se situará próxima a cero. Si se aleja de este valor, significa que los dos métodos producen resultados diferentes y uno de ellos subestima o sobrestima el valor del método de referencia.

Los datos fueron procesados con paquetes Epidat 4.2® (Galicia-OPS, 2016) y SPSS20® (IBM, 2011).

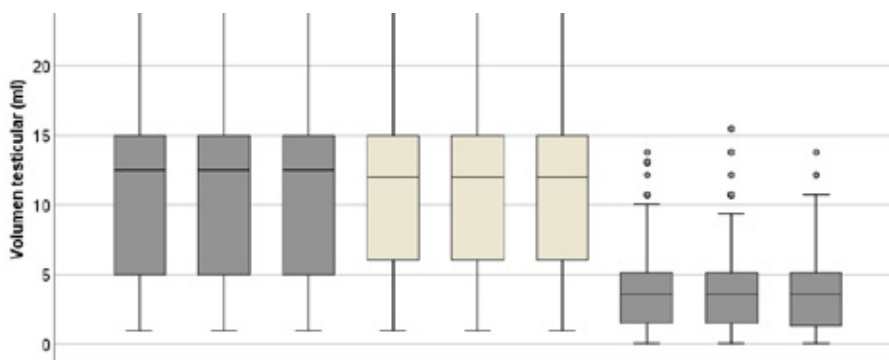
TABLA 2. Concordancia intra e interobservador en la medición testicular con tres técnicas de orquidometría (n = 13)

Técnicas de orquidometría	Concordancia			
	Intraobservador: comparación de un observador contra sí mismo en dos evaluaciones ciegas		Interobservador: comparación entre dos observadores en dos evaluaciones ciegas.	
	Observadores	CCI (IC95 %)	Evaluaciones	CCI (IC95 %)
Prader	Investigador principal (IP)	0,970 (0,928-0,987)	1º evaluación IP – SO	0,998 (0,995-0,999)
	Segundo observador (SO)	0,873 (0,736-0,941)	2º evaluación IP – SO	0,888 (0,767-0,948)
Chipkevitch	IP	0,996 (0,991-0,998)	1º evaluación IP – SO	0,964 (0,917-0,984)
	SO	0,990 (0,975-0,996)	2º evaluación IP – SO	0,961 (0,915-0,982)
Sotos	IP	0,957 (0,897-0,981)	1º evaluación IP – SO	0,666 (0,333-0,843)
	SO	0,946 (0,885-0,9756)	2º evaluación IP – SO	0,768 (0,451-0,900)

CCI: coeficiente de correlación intraclase, IC95 %: intervalo de confianza del 95 %.

El acuerdo o concordancia intra e interobservador con las técnicas de Prader y Chipkevitch fue excelente (cerca a 1). Para el método de Sotos el acuerdo intraobservador fue excelente, mientras que el acuerdo interobservador fue bueno en la primera evaluación y mejoró en la segunda evaluación. Todas las mediciones fueron estadísticamente significativas (p < 0,001).

FIGURA 3. Volumen testicular obtenido con tres técnicas de orquidometría (Chipkevitch, Prader y Sotos) en 367 varones adolescentes



MVT: media de volumen testicular, TD: testículo derecho, TI: testículo izquierdo.

**Estadística descriptiva.** Orquidómetro de Chipkevitch: MVT 11,5 ± 7,9 ml; mediana 12,5; rango intercuartílico 5-15 ml; mínimo 1 y máximo 25. Orquidómetro de Prader: MVT 11,7 ± 6,9ml; mediana 12; rango intercuartílico 6-15 ml; mínimo 1 y máximo 25. Método de Sotos: MVT 3,9 ± 3 ml; mediana 3,6; rango intercuartílico 2-5 ml; mínimo 0,4 y máximo 13,75.

### Consideraciones éticas

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital el 19 de marzo de 2018. Se solicitó el consentimiento informado a la familia y a los pacientes mayores de 14 años. La participación fue voluntaria, anónima y confidencial. Cada evaluación se realizó con respeto por la privacidad de los adolescentes.

### RESULTADOS

La causa más frecuente de exclusión o eliminación por patología urogenital fue el varicocele, con un total de 24 casos. Los varones con patología urogenital fueron derivados para seguimiento médico.

Se evaluaron 367 varones con tres técnicas orquidométricas (Figura 2 y Tabla 2). La edad promedio fue de  $13,8 \pm 2,5$  años.

**Volumen testicular (VT).** Con los tres métodos se observó que: 1) la distribución del VT no fue paramétrica (Figura 3); 2) existe una alta correlación entre los tamaños de los testículos derechos (TD) e izquierdos (TI) (coeficiente de

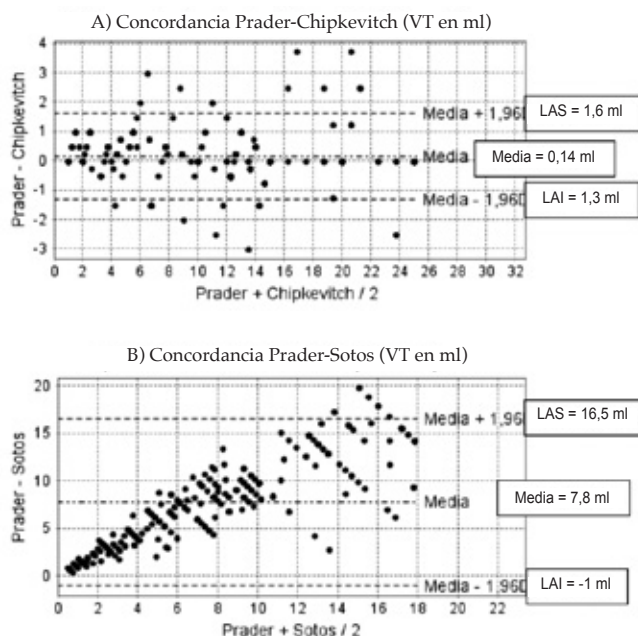
Pearson: 0,988 (Prader); 0,991 (Chipkevitch) y 0,967 (Sotos);  $p < 0,001$ ); sin embargo, la comparación de medianas mostró que, en general, el TD fue mayor que el TI (prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas;  $p < 0,001$ ); y 3) las técnicas de orquidometría tuvieron una alta correlación en la medición de los TD (coeficiente de Pearson: 0,993 (Prader-Chipkevitch) y 0,882 (Prader-Sotos);  $p < 0,001$ ) y en los TI (coeficiente de Pearson: 0,992 (Prader-Chipkevitch) y 0,889 (Prader-Sotos);  $p < 0,001$ ).

Con la orquidometría de Prader y Chipkevitch se identificaron diez adolescentes con VT  $>25$  ml, todos en estadio G5. De la misma manera, con la orquidometría de Sotos se detectaron ocho varones en estadio G5 con valores extremos en la distribución del VT.

### Concordancia entre técnicas orquidométricas.

La comparación Prader-Chipkevitch de TD obtuvo un CCI de 0,993; un IC95 % de 0,991-0,994; y un valor de  $p < 0,001$ . La comparación Prader-Chipkevitch de TI obtuvo un CCI de 0,992; IC95 % 0,990-0,994; y  $p < 0,001$ . La comparación

FIGURA 4. Gráficos de Bland-Altman: concordancia entre técnicas orquidometría en 367 varones adolescentes



En el gráfico se muestra, a modo de ejemplo, el promedio entre testículo derecho e izquierdo, dado que sus valores individuales son similares.

VT: volumen testicular, LAS: límite de acuerdo superior, LAI: límite de acuerdo inferior.

**Gráficos de Bland-Altman:** la media de las diferencias y los límites de acuerdo sobre las diferencias, límite de acuerdo superior (LAS) e inferior (LAI), se muestran como líneas horizontales.  $Y = 0$  es la línea de concordancia promedio perfecta. Si ambos métodos concuerdan, entonces la diferencia media se situará en cero o próxima a cero. Si se aleja de este valor, significa que los dos métodos producen resultados diferentes. La concordancia Chipkevitch-Sotos no se muestra en el gráfico; los valores fueron: media de las diferencias 8,2 ml (IC95 % 7,6-8,7); DE 4,5 ml; LAI -0,6 ml; LAS 16,9 ml.

Prader-Sotos de TD obtuvo un CCI de 0,320; IC95 % -0,095-0,642; y  $p < 0,001$ ; mientras que para TI obtuvo un CCI de 0,305; IC95 % -0,095-0,624; y  $p < 0,001$ . Los gráficos de Bland-Altman mostraron una media de las diferencias entre Prader y Chipkevitch cercana a cero tanto para TD como para TI; en cambio, la media de las diferencias entre Prader y Sotos estuvo cercana a 8 ml para ambos testículos (Figura 4).

**Inicio puberal.** Con el orquidómetro de Prader como referencia, se evaluó el acuerdo entre métodos en la detección del inicio puberal. Para la comparación Prader-Chipkevitch el valor de  $kappa$  fue de 0,93; el IC95 % de 0,87-0,98; y el valor de  $p < 0,001$ ; para la comparación Prader-Sotos, los valores fueron de 0,75; 0,67-0,83 y  $p < 0,001$ , respectivamente.

**Acuerdo entre observadores.** Cada observador realizó 26 evaluaciones de Tanner y 26 mediciones testiculares con tres técnicas orquidométricas en 13 adolescentes. El acuerdo intra e interobservador para clasificar el VP fue excelente ( $kappa$  1;  $p < 0,001$ ), del mismo modo que el acuerdo intra e interobservador para clasificar el estadio G ( $kappa$  1 y 0,887, respectivamente;  $p < 0,001$ ).

**Orquidometría.** Los resultados del CCI se muestran en la Tabla 2.

## DISCUSIÓN

El crecimiento testicular puberal es un indicador indirecto de la función gonadal en niños y adolescentes, pues refleja el desarrollo de los túbulos seminíferos.<sup>16,17</sup> La disponibilidad de instrumentos de orquidometría, sencillos y confiables, podría mejorar la evaluación del desarrollo puberal y de diferentes enfermedades que afectan el crecimiento testicular en niños y adolescentes. En este trabajo, se comparó la concordancia entre tres métodos de orquidometría (Prader, Chipkevitch y Sotos), con el de Prader como método de referencia.

El método gráfico de Chipkevitch mostró una muy buena correlación y concordancia con la orquidometría de Prader en la estimación del VT y del inicio puberal. Según el conocimiento de los autores, este es el primer estudio en evaluar el método visual de Chipkevitch luego de su descripción original.<sup>2</sup>

En nuestra población, el rango del VT obtenido mediante el método de Sotos fue de 0,4 a 13,75 ml, similar al descrito por su autor (0,5 a 17,32 ml).<sup>14</sup> De manera coincidente, Koskenniemi et al., describen que un VT obtenido por ecografía es aproximadamente de 0,6 ml en la prepubertad y de 13 ml en la pospubertad.<sup>17</sup> En comparación con la orquidometría de Prader, la técnica de Sotos tuvo baja concordancia en la estimación del VT, pero buena en la detección del inicio puberal. La

orquidometría de Prader tiene buena correlación con la ecografía, pero no de concordancia<sup>15-17</sup> (la orquidometría de Prader sobrestima el VT respecto a la ecografía). El método de Sotos fue desarrollado para superar este obstáculo y, por ello, es esperable que, al igual que la ecografía, tenga buena correlación, pero no concordancia, con la orquidometría de Prader.

**Acuerdo entre observadores.** En el presente trabajo, el acuerdo intraobservador para marcadores puberales masculinos fue excelente. Por su parte, el acuerdo interobservador fue excelente para la estadificación de Tanner, la orquidometría de Prader y Chipkevitch; en cambio, fue bueno para la orquidometría con Sotos.

Slora et al.,<sup>18</sup> evaluaron el acuerdo entre observadores en la estadificación de Tanner y orquidometría con Prader y obtuvieron resultados similares al presente trabajo. En su experiencia participaron 79 niños y 16 profesionales de la salud, en su mayoría pediatras, que recibieron capacitación en dos fases, una teórica y una práctica). En sus conclusiones, destacaron que, con la capacitación adecuada, los profesionales de atención primaria pueden obtener valores confiables de marcadores puberales masculinos. En época más reciente, un estudio de simulación con modelos 3D de testículos y escroto observó una gran variabilidad y pobre precisión en las mediciones intra e interobservadores, con una tendencia clara a sobrestimar el VT.<sup>19</sup> Esta experiencia se realizó durante un encuentro de la Sociedad Británica de Endocrinología Pediátrica y Diabetes, con 215 participantes (80 % eran consultores o becarios en endocrinología pediátrica) y solo un 25 % había recibido capacitación formal en medición testicular.

## Implicancias para la práctica

Pese al uso generalizado del orquidómetro de Prader en la evaluación puberal, los estudios sobre concordancia en orquidometría clínica son escasos y difíciles de extrapolar a la población pediátrica sana, excepto la experiencia de Slora.<sup>19</sup> Las pocas publicaciones disponibles corresponden a estudios realizados por urólogos o andrólogos,<sup>20,21</sup> o en pacientes con patología urogenital o endócrina previa.<sup>21-23</sup>

En el presente estudio se comparó la orquidometría de Prader con otras dos técnicas de medición testicular. El método de Chipkevitch podría ser intercambiable con el de Prader en la práctica diaria, dada su excelente concordancia en la medición del VT. En cambio, como era esperable, el método de Sotos mostró baja concordancia con el orquidómetro de Prader en la estimación del VT. Para evitar errores en la interpretación de los resultados, se debe tener en



cuenta que la orquidometría de Sotos siempre obtiene menores valores de volumen testicular, en comparación con la de Prader y Chipkevitch, dado que no incluye los tejidos adyacentes en el cálculo del tamaño testicular.

La Sociedad Argentina de Pediatría promueve evaluar la precisión en las mediciones del crecimiento físico y mejorarla mediante programas de capacitación.<sup>23</sup> La orquidometría incluye diferentes métodos y requiere una capacitación adecuada para obtener una medición confiable.<sup>5,12</sup> Los autores consideran que dicha capacitación es necesaria, tanto en la formación médica básica como posbásica, para la evaluación, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del niño durante la pubertad y del niño con distintas alteraciones urogenitales.

### Limitaciones

En el presente estudio no se realizó la comparación ecográfica. Es conocido que los métodos de Prader y Chipkevitch sobrestiman el volumen testicular en comparación a la ecografía.<sup>1,5,14-17</sup> Sin embargo, publicaciones recientes llaman la atención sobre la gran variabilidad y la falta de consenso de la medición testicular por ecografía.<sup>24,25</sup>

Existe el riesgo de sesgo en la comparación de los tres métodos ante la imposibilidad de cegar las mediciones; el análisis estadístico fue cegado para mitigar este riesgo.

Los participantes provinieron de una población hospitalaria del sistema público de salud y fueron evaluados con un diseño transversal. Se recomienda cautela al extrapolar estos resultados. Se requieren estudios a gran escala sobre el desarrollo puberal de adolescentes argentinos, tanto en forma transversal como longitudinal.

### CONCLUSIONES

Se comparó la concordancia de tres instrumentos de orquidometría clínica, con el orquidómetro de Prader como referencia. La orquidometría de Chipkevitch es sencilla, de bajo costo y mostró una excelente concordancia con la de Prader; por lo tanto, podrían intercambiarse en la atención clínica de niños y adolescentes. La orquidometría de Sotos, aunque de menor costo, tiene baja concordancia porque utiliza una escala de medición similar a la ecografía, y el tamaño testicular obtenido es siempre menor. ■

### REFERENCIAS

- Sotos J, Tokar N. Appraisal of testicular volumes: volumes matching ultrasound values referenced to stages of genital development. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017; 2017:7.
- Chipkevitch E, Nishimura R, Tu D, Galea Rojas M. Clinical measurement of testicular volume in adolescents: comparison of the reliability of 5 methods. *J Urol*. 1996; 156(6):2050-3.
- Society for Adolescent Health and Medicine; Arik V Marcell,

David I. Bell, Alain Joffe, et al. The male genital examination: a position paper of the Society for Adolescent Health and Medicine. *J Adolesc Health*. 2012; 50(4):424-5.

- Bell D, Breland D, Ott M. Adolescent and young adult male health: a review. *Pediatrics*. 2013; 132(3):535-46.
- Dorn L, Dahl R, Woodward H, Biro F. Defining the boundaries of early adolescence: a user's guide to assessing pubertal status and pubertal timing in research with adolescents. *Appl Dev Sci*. 2006; 10(1):30-56.
- Dorn L, Biro F. Puberty and its measurement: a decade review. *J Res Adolesc*. 2011; 21(1):189-95.
- Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015; 25(2):141-51.
- Lejarraga H, Heinrich J, Rodríguez A. Técnicas antropométricas. En: Comité Nacional de Crecimiento y desarrollo. Guía para la Evaluación del Crecimiento Físico. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013:19-24. [Acceso: 2 de enero de 2018]. Disponible en: [http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro\\_verde\\_sap\\_2013.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.pdf)
- Marshall W, Tanner J. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45(239):13-23.
- Comité Nacional de Endocrinología. Enfoque práctico del manejo de la ginecomastia. Seis preguntas que debe responderse el pediatra ante un paciente con ginecomastia. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(4):365-8.
- Prader A. Delayed adolescence. *Clin Endocrinol Metab*. 1975; 4(1):143-55.
- Prader A. Orchiometry. In Donald RA. *Endocrine Disorders: a guide to diagnosis*. New York: Marcel Dekker; 1984. Págs.33-6.
- Chipkevitch E. Avaliação clínica da maturação sexual na adolescência. *J Pediatr (Rio J)*. 2001; 77 (Suppl 2):S135-42.
- Sotos J, Tokar N. Testicular volumes revisited: a proposal for a simple clinical method that can closely match the volumes obtained by ultrasound and its clinical application. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2012; 2012(1):17.
- Joustra S, van der Plas E, Goede J, Oostdijk W, et al. New reference charts for testicular volume in Dutch children and adolescents allow the calculation of standard deviation scores. *Acta Paediatr*. 2015; 104(6):e271-8.
- Goede J, Hack W, Sijstermans K, van der Voort-Doedens L, et al. Normative values for testicular volume measured by ultrasonography in a normal population from infancy to adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76(1):56-64.
- Tinggaard J, Grunnet Mieritz M, Sorensen K, Mouritsen A, et al. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012; 19(3):197-203.
- Slora E, Bocian A, Herman-Giddens M, Harris D, et al. Assessing inter-rater reliability (IRR) of Tanner staging and orchidometer use with boys: A study from PROS. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009; 22(4):291-9.
- Elder C, Langley J, Stanton A, DeSilva S, et al. A simulation study assessing the accuracy and reliability of orchidometer estimation of testicular volume. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019; 90(4):623-9.
- Carlsen E, Andersen A, Buchreitz L, Jorgensen N, et al. Inter-observer variation in the results of the clinical andrological examination including estimation of testicular size. *Int J Androl*. 2000; 23(4):248-53.
- Tatsunami S, Matsumiya K, Tsujimura A, Itoh N, et al. Inter/intra investigator variation in orchidometric measurements of testicular volume by ten investigators from five institutions. *Asian J Androl*. 2006; 8(3):373-8.
- Rivkess S, Hall D, Boepple P, Crawford J. Accuracy and reproducibility of clinical measures of testicular volume. *J Pediatr*. 1987; 110(6):914-7.
- Caino S. Estimación del error de medición. En Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013:25-6. [Acceso: 2 de enero de 2018]. Disponible en: [http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro\\_verde\\_sap\\_2013.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.pdf)
- Welliver C, Cardona-Grau D, Elebyjian L, Feustel PJ, Kogan B. Surprising interobserver and intraobserver variability in pediatric testicular ultrasound volumes. *J Pediatr Urol*. 2019; 15(4):386.e1-6.
- Sorokin I, Welliver C, Elebyjian L, Feustel P, McCullough A. Interinstitutional variability in testicular volumes and varicocele presence by ultrasound: surprising discrepancies and implications for clinical decision making. *Urology*. 2015; 85(5):1079-84.

# Concordance of testicular measurement in male adolescents with three methods of orchidometry

Gonzalo Agüero, M.D.<sup>a</sup> and Enrique Berner, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** The Prader orchidometer is the standard method used to measure testicular volume (TV) in children and adolescents.

**Objective.** To assess the concordance in the estimation of TV and puberty onset with the Prader, Chipkevitch, and Sotos orchidometric techniques.

**Methods.** Cross-sectional descriptive study conducted among male children and adolescents aged 9-20 years. For each adolescent, TV was measured with the methods by Prader (gold standard), Chipkevitch (graphic model), and Sotos (measurement of testicular width with a plastic ruler and use of a formula equivalent to the ellipsoid equation). Male children and adolescents with urogenital conditions and disorders affecting testicular growth were excluded. Kappa statistics was used to determine concordance among methods for puberty onset, and intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman (B&A) plots for TV.

**Results.** In total, 377 healthy males were included. Regarding the concordance for TV (mL), the Prader-Chipkevitch comparison obtained an ICC of 0.994 and a  $p < 0.001$ ; while the Prader-Soto comparison obtained an ICC of 0.312 and a  $p < 0.001$ . With the B&A plots, mean differences were close to 0 mL in the Prader-Chipkevitch comparison and close to 8 mL in the Prader-Sotos comparison. Concordance for puberty onset obtained a kappa value of 0.93 and 0.75 in the Prader-Chipkevitch and Prader-Sotos comparisons, respectively.

**Conclusion.** The Prader and Chipkevitch orchidometers show an excellent concordance in estimating TV and puberty onset; therefore, both methods could be used interchangeably in the daily care of male adolescents. The Sotos method showed a high concordance in estimating pubertal onset, but low in measuring TV.

**Key words:** puberty; testis; adolescent growth; adolescent medicine.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.251>

**To cite:** Agüero G, Berner E. Concordance of testicular measurement in male adolescents with three methods of orchidometry. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):251-258.

a. Department of Adolescence, Hospital de Agudos "Dr. Cosme Argerich," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

**E-mail address:**  
Gonzalo Agüero, M.D.:  
agueroonzalo@gmail.com

**Funding:**  
SAP research fellowship awarded in 2018.

**Conflict of interest:**  
None.

Received: 10-31-2020  
Accepted: 2-8-2021

## INTRODUCTION

The measurement of testicular volume (TV) in children and adolescents is a clinical indicator that allows to assess pubertal development and the testicular component of urogenital disorders, such as varicocele, and of systemic diseases on the gonadal function.<sup>1,2</sup> Several scientific societies recommend an annual genital exam for male children and adolescents<sup>3,4</sup> to determine Tanner stages and estimate TV with the Prader orchidometer. This tool is the gold standard in clinical orchidometry and in the detection of male puberty onset.<sup>5,6</sup>

Concordance is the extent to which two or more observers, methods or techniques agree on the same phenomenon being measured. It gains relevance when considering whether it is possible to obtain equivalent results with a method or instrument different from the one used regularly, so that, if necessary, one or the other can be replaced or interchanged for ease of use, cost, and safety, among others.<sup>7</sup>

Our objective was to evaluate the concordance in the estimation of TV and puberty onset with the Prader, Chipkevitch,<sup>2</sup> and Sotos<sup>1</sup> orchidometry, being the Prader method the gold standard.

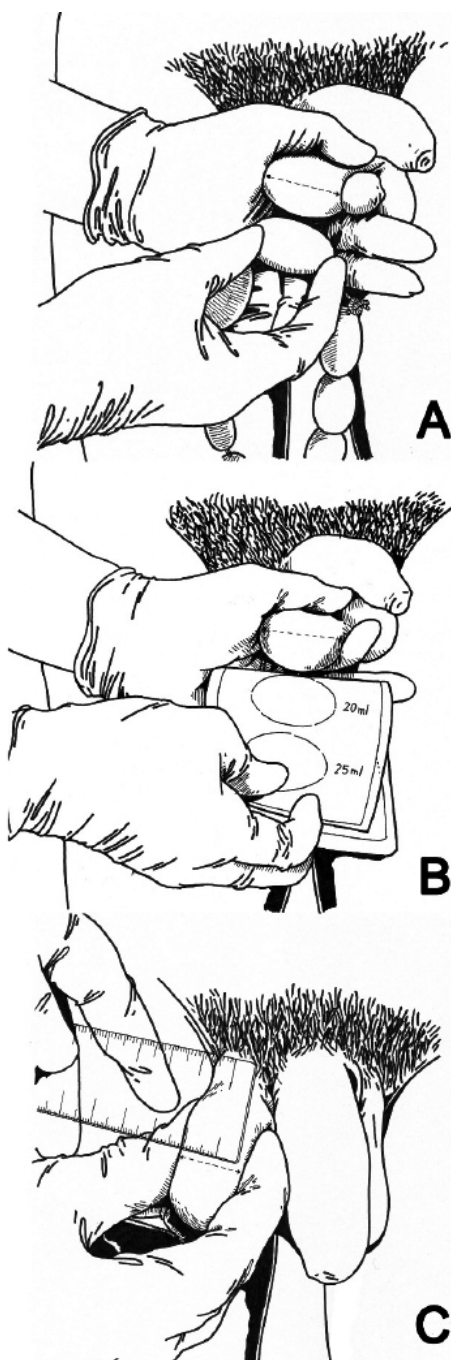
## POPULATION AND METHODS

**Design:** Descriptive, cross-sectional study conducted in a public hospital from June 1<sup>st</sup>, 2018 to February 28<sup>th</sup>, 2020.

**Population:** Male children and adolescents.

**Inclusion criteria:** Argentine male children and adolescents aged 9-20 years, with no relevant medical history, who attended primary health

FIGURE 1. Measurement of testicular volume with three orchidometric techniques



A: Prader orchidometer; B: Chipkevitch graphic method. Techniques A and B allow to compare the testicular major or long axis; therefore, the orchidometer beads or the card image should be parallel to the testicular long axis and as close as possible to it; C: the Sotos method; with this technique, it is possible to measure the testicular width, and the visual measurement should be done at a distance of 30-40 cm to neutralize parallax.

Source: Gonzalo Agüero, M.D., is the author of the charts.

care centers for a health check-up.

**Exclusion criteria:** Pubertal alterations, hypogonadism, congenital urogenital anomalies, scrotal abnormalities, chronic conditions that affect testicular growth, intellectual disability, ongoing acute illness, and refusal to participate in the study. If adolescents met the inclusion criteria, but in the genital exam any of the aforementioned conditions were detected, they were withdrawn from the study.

#### Outcome measures

**Tanner staging.**<sup>8-10</sup> It classifies pubertal development into 5 stages, according to morphological modifications of the external genitalia (G) and the development of pubic hair (PH). Stage 1 is considered prepubertal; stages 2-4, puberty in progress; and stage 5, full development.

**Testicular volume (mL).** The volume of both testes was measured by 3 orchidometric techniques. The Prader orchidometer is used to estimate TV by comparative palpation with an ellipsoid model of known volume.<sup>11,12</sup> It is the most widely used orchidometer to measure the volume of testes, it complements Tanner staging, and is particularly useful for discriminating prepubertal from peripubertal development in early adolescents.<sup>5,6</sup> The Chipkevitch visual method<sup>2,13</sup> proposes the comparison between the testis and a card with 6 oval beads of known proportions. And finally, with the Sotos method,<sup>1,14</sup> testicular width measurement is performed using a variant of the ellipsoid formula that matches the ultrasound measurement (Figure 1 and Table 1). Ultrasound is considered a more accurate way to estimate TV, although it is not a practical approach for the daily care of children and adolescents; therefore, its use is reserved for patients with urogenital problems.<sup>1,14</sup>

**Onset of puberty.** Male puberty begins upon reaching a TV  $\geq 4$  mL as per the Prader orchidometry; this value corresponds to an ultrasound volume  $\geq 1.4$  mL.<sup>15</sup> Since no cut-off value was described by the authors for puberty onset, a TV  $\geq 1.4$  mL is assumed in the case of Sotos (his method matches ultrasonography) and  $\geq 3.5$  mL in the case of Chipkevitch (value closer to that indicated by the Prader orchidometry, please refer to Table 1). The onset of puberty is measured in yes/no terms.

**Sampling.** The confidence interval (CI) for a mean was estimated on the assumption that the greatest variability in TV obtained by the



Prader orchidometry is reached at 14 years old (mean: 15 mL, standard deviation [SD]: 7 mL),<sup>16</sup> with a 95 % CI and an accuracy of 2 mL; 50 adolescents are required for every Tanner stage (250 male adolescents and 500 testes). Participants were included sequentially by simple random sampling, limited by the number of daily consultations performed by male adolescents.

**Procedures.** The principal investigator assessed all participants as follows: Tanner staging; palpation of the scrotal contents to rule out testicular, spermatic cord or epididymal conditions; and measurement starting with

the right testis and using the techniques in the following order: Chipkevitch, Sotos, and Prader.

**Bias control.** To avoid the influence of urogenital factors or chronic conditions, only healthy adolescents, without a relevant clinical history, were assessed.

To determine a reliable TV assessment, all measurements were performed as follows: the same instruments were used in each measurement, the environment had to be warm ( $\geq 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) to avoid the cremasteric reflex, and the surrounding scrotal skin had to be thinned as much as possible without compressing or

TABLE 1. Characteristics of three clinical orchidometric techniques

Characteristic	Prader orchidometer	Chipkevitch visual method	Sotos method
Instrument	A string of oval beads of known volume.	Graphic model or card with 6 oval beads of known dimensions.	Clear plastic ruler and a variant of the formula of ellipsoid equation.
Method rationale	It is assumed that the testis is a rotational ellipsoid. The TV was obtained from the testicular width and length (measured with caliper or ruler), and the ellipsoid equation was applied: $0.52 \times W^2 \times L$ where W = testicular width and L = testicular length. The scrotal skin and other adjacent tissues are included in the calculation, so both methods overestimate the TV.		It obtains a TV similar to the ultrasound value by removing adjacent tissues of the testes from its calculation. It uses the ellipsoid equation: $(W-ss)^3 \times 0.88$ where W = testicular width and ss = double scrotal skin, which varies according to the Tanner stage (G1, G2, and G3: ~1.5 mm; G4 and G5: ~2 mm).
Technique (orchidometry)	The testis is held in one hand and the orchidometer in the other hand, and it is compared with the bead whose volume or long axis is closest.	The testis is held in one hand and the card in the other hand, and the long axis of the testis is compared with the long axis of the most similar drawing.	<ul style="list-style-type: none"> <li>The Tanner stage G is determined.</li> <li>The testis is held between the index finger and the thumb and its width is measured.</li> <li>The double scrotal skin is subtracted from the testicular width.</li> <li>Data are used in the ellipsoid equation.</li> </ul>
Scale	Beads of 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 20, 25 mL and intermediate values between non-consecutive beads.	Oval beads of 2, 5, 10, 15, 20, 25 mL and their intermediate values. TVs < 2 mL were assumed to be equal to 1 mL.	It depends on the measurement of the testicular width: since it has no maximum limit of TV, it can accurately measure large testes.
Intrapolation	When the volume of a testis was between 2 oval beads, the intermediate value was considered. For example: between 15 and 20 mL, the value was recorded as 17.5 mL.		Not applicable.
Extrapolation	When the TV was >25 mL, it was recorded as 25 mL, since it cannot be reliably extrapolated.		Not applicable.
Cost*	\$1000-1300	Printing and lamination of the card \$ 100-120.	Ruler \$ 30-40.

TV: testicular volume.

\*Costs expressed in Argentine pesos, estimated as of August 2020.

Source: based on data obtained from references 1, 2, 11-14.



deforming the testis.

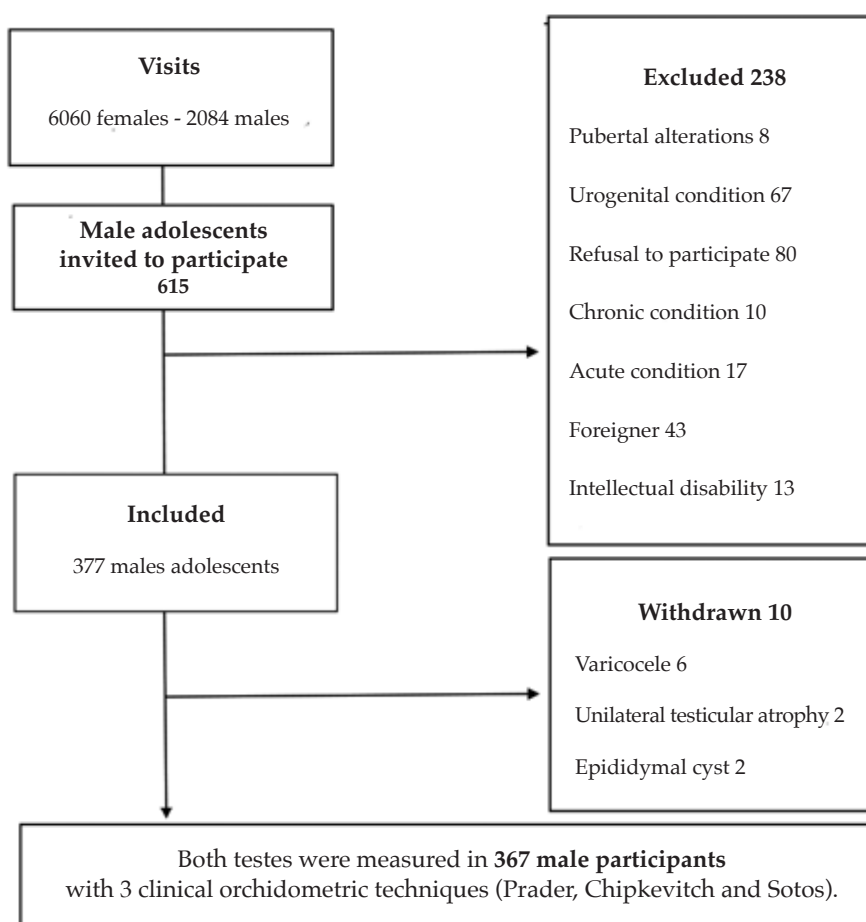
The statistical analysis was blinded to make up for the lack of blinding in the TV measurements by the principal investigator.

To evaluate the reproducibility of the methods among the different observers, the intra- and inter-observer agreement was estimated among 13 participants who agreed to be assessed by a second observer during the first 3 months of the study. The inter-observer comparison was made between the principal investigator (a pediatrician with 10 years of experience in adolescent care) and a general practitioner with 1 year of experience in adolescent care. Each observer blindly assessed pubertal stage and TV twice, as described under the *Procedures* section.

**Data analysis and processing.** Quantitative outcome measures were described with measures

of central distribution, standard deviation (SD), and interquartile range. Since the TV did not adjust to a normal distribution (Kolmogorov-Smirnov test), Pearson's coefficient and the Wilcoxon signed-rank sum test were used for related samples, for its correlation and comparison, respectively. Concordance between categorical outcome measures (onset of puberty) was compared with Cohen's kappa coefficient; and the intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman (B&A) plots were used for quantitative outcome measures (TV in mL). The ICC is used to measure the concordance between 2 or more quantitative assessments obtained with various instruments or by different observers; values can range from 0 (no concordance) to 1 (absolute concordance). B&A plots allow comparing measurement techniques on the same

FIGURE 2. Flowchart of study adolescents



quantitative outcome measure and quantifying the mean difference between the 2 methods and the confidence limits, which include the 95 % of the differences between one measurement technique and the other. If both methods agree, the mean difference will be close to 0. If it deviates from this value, it means that both methods produce different results and one of them under or overestimates the value of the reference method.

Data were processed with Epidat 4.2® (Galicia-OPS, 2016) and SPSS 20® (IBM, 2011) packages.

**Ethical considerations**

The study was approved by the hospital’s Research Ethics Committee on March 19<sup>th</sup>, 2018. Parents and patients older than 14 years of age were requested to sign an informed consent. Participation was voluntary, anonymous, and confidential. Each assessment was carried out with respect to maintain adolescents’ privacy.

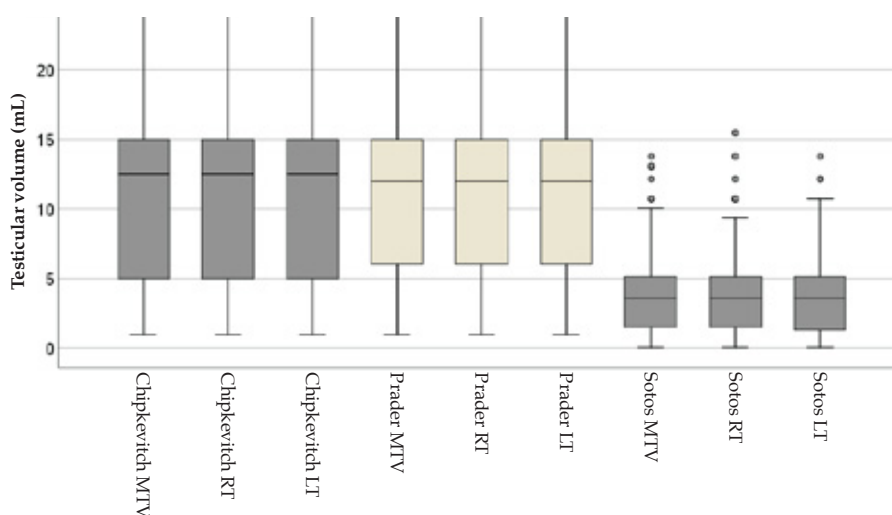
TABLE 2. Intra- and inter-observer concordance in testicular measurement with three orchidometric techniques (n = 13)

Orchidometric techniques	Concordance			
	Intra-observer: comparison of an observer against himself or herself in 2 blind evaluations		Inter-observer: comparison between 2 observers in 2 blind assessments	
	Observers	ICC (95 % CI)	Assessments	ICC (95 % CI)
Prader	Principal investigator (PI)	0.970 (0.928-0.987)	1 <sup>st</sup> assessment by PI-SO	0.998 (0.995-0.999)
	Second observer (SO)	0.873 (0.736-0.941)	2 <sup>nd</sup> assessment by PI-SO	0.888 (0.767-0.948)
Chipkevitch	PI	0.996 (0.991-0.998)	1 <sup>st</sup> assessment by PI-SO	0.964 (0.917-0.984)
	SO	0.990 (0.975-0.996)	2 <sup>nd</sup> assessment by PI-SO	0.961 (0.915-0.982)
Sotos	PI	0.957 (0.897-0.981)	1 <sup>st</sup> assessment by PI-SO	0.666 (0.333-0.843)
	SO	0.946 (0.885-0.9756)	2 <sup>nd</sup> assessment by PI-SO	0.768 (0.451-0.900)

ICC: intraclass correlation coefficient, CI: confidence interval.

The intra- and inter-observer agreement or concordance with the Prader and Chipkevitch techniques was excellent (close to 1). For the Sotos method, the intra-observer agreement was excellent, while the inter-observer agreement was good in the first assessment and improved in the second one. All measurements were statistically significant (p < 0.001).

FIGURE 3. Testicular volume obtained with three orchidometric techniques (Chipkevitch, Prader and Sotos) in 367 male adolescents



MTV: mean testicular volume, RT: right testis, LT: left testis.

Descriptive statistics. Chipkevitch orchidometer: MTV: 11.5 ± 7.9 mL; median: 12.5; interquartile range: 5-15 mL; minimum: 1 and maximum: 25. Prader orchidometer: MTV: 11.7 ± 6.9 mL; median: 12; interquartile range: 6-15 mL; minimum: 1 and maximum: 25. Sotos method: MTV: 3.9 ± 3 mL; median: 3.6; interquartile range: 2-5 mL; minimum: 0.4 and maximum: 13.75.

## RESULTS

The most frequent cause of exclusion or withdrawal related to a urogenital condition was varicocele, with a total of 24 cases. Male adolescents with a urogenital condition were referred for medical follow-up.

A total of 367 male adolescents were assessed with 3 orchidometric techniques (Figure 2 and Table 2). Their average age was  $13.8 \pm 2.5$  years.

**Testicular volume (TV).** The following was observed with the 3 methods: 1) the distribution of TV was not parametric (Figure 3); 2) there is a high correlation between the size of the right testis (RT) and left testis (LT) (Pearson's coefficient: 0.988 [Prader]; 0.991 [Chipkevitch], and 0.967 [Sotos];  $p < 0.001$ ); however, the comparison of median values showed that, overall, the RT was larger than the LT (Wilcoxon signed-rank sum test for related samples;  $p < 0.001$ ); and 3) orchidometric techniques had a high correlation in the measurement of RT (Pearson's

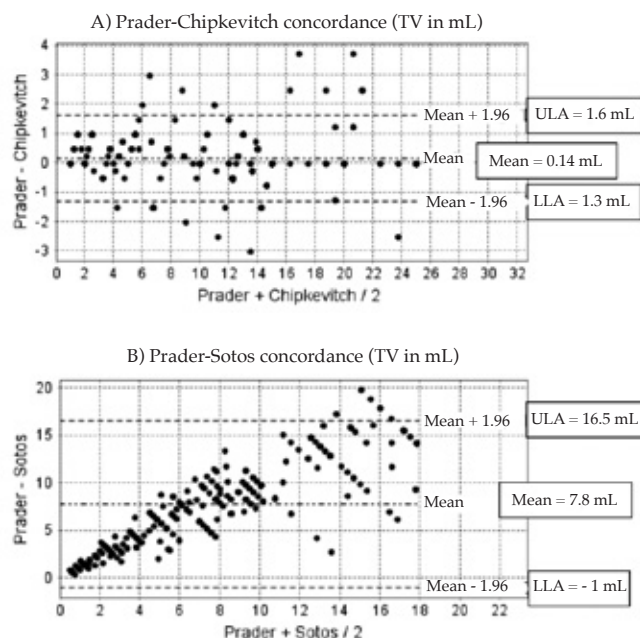
coefficient: 0.993 [Prader-Chipkevitch] and 0.882 [Prader-Sotos];  $p < 0.001$ ) and of LT (Pearson's coefficient: 0.992 [Prader-Chipkevitch] and 0.889 [Prader-Sotos];  $p < 0.001$ ).

With the Prader and Chipkevitch orchidometry, 10 adolescents with  $TV > 25$  mL were identified, all in stage G5. Similarly, the Sotos orchidometry detected 8 male adolescents in stage G5 with extreme values in terms of TV distribution.

### Concordance among orchidometric techniques.

The Prader-Chipkevitch comparison of the RT yielded an ICC of 0.993; a 95 % CI of 0.991-0.994; and a  $p < 0.001$ . The Prader-Chipkevitch comparison of the LT yielded an ICC of 0.992; a 95 % CI of 0.990-0.994; and a  $p < 0.001$ . The Prader-Sotos comparison of the RT yielded an ICC of 0.320; a 95 % CI of -0.095-0.642; and a  $p < 0.001$ ; while for the LT it yielded an ICC of 0.305; a 95 % CI of -0.095-0.624; and a  $p < 0.001$ . The B&A plots showed a mean difference between Prader and Chipkevitch close

FIGURE 4. Bland-Altman plots: Concordance among orchidometric techniques in 367 male adolescents



The plot shows, as an example, the average between the right and left testis, given that their individual values are similar.

TV: testicular volume, ULA: upper limit of agreement, LLA: lower limit of agreement.

Bland-Altman plots: The mean of the differences and the limits of agreement on the differences, upper limit of agreement (ULA) and lower limit of agreement (LLA), are shown as horizontal lines.  $Y = 0$  is the line of perfect average concordance.

If both methods agree, then the mean difference will be 0 or close to 0. If it deviates from this value, it means that both methods produce different results. Chipkevitch-Sotos concordance is not shown in the plot; values were as follows:

mean difference: 8.2 mL (95% CI: 7.6-8.7); SD: 4.5 mL; LLA: -0.6 mL; ULA: 16.9 mL.

to 0 for both the RT and the LT; on the contrary, the mean difference between Prader and Sotos was close to 8 mL for both testes (Figure 4).

**Onset of puberty.** With the Prader orchidometer as a gold standard, the agreement among the methods in the detection of the onset of puberty was assessed. For the Prader-Chipkevitch comparison, the kappa value was 0.93; 95 % CI: 0.87-0.98; and a  $p < 0.001$ ; for the Prader-Sotos comparison, values were 0.75; 0.67-0.83; and  $< 0.001$ , respectively.

**Inter-observer agreement.** Each observer performed 26 Tanner evaluations and 26 testicular measurements with 3 orchidometric techniques in 13 adolescents. The intra- and inter-observer agreement for classifying PH was excellent (kappa: 1;  $p < 0.001$ ), as was the intra- and inter-observer agreement for classifying the G stage (kappa: 1 and 0.887, respectively;  $p < 0.001$ ).

**Orchidometry ICC results** are shown in Table 2.

## DISCUSSION

Pubertal testicular growth is an indirect indicator of gonadal function in children and adolescents, as it reflects the development of the seminiferous tubules.<sup>16,17</sup> The availability of simple and reliable orchidometry instruments could improve the assessment of pubertal development and of different conditions affecting testicular growth in children and adolescents. In this study, the concordance among 3 methods of orchidometry (Prader, Chipkevitch, and Sotos) was compared, being the Prader method the gold standard.

The Chipkevitch graphic method showed a very good correlation and concordance with the Prader orchidometry in the estimation of the TV and the onset of puberty. As per the authors' knowledge, this is the first study to evaluate the Chipkevitch visual method after its first description.<sup>2</sup>

In our population, the TV range obtained by the Sotos method was 0.4-13.75 mL, similar to that described by its author (0.5-17.32 mL).<sup>1,14</sup> Coincidentally, Koskenniemi et al. describe that a TV obtained by ultrasound is approximately 0.6 mL in prepuberty and 13 mL in postpuberty.<sup>17</sup> Compared to the Prader orchidometry, the Sotos technique had low concordance in the estimation of TV, but a good one in detecting puberty onset. The Prader orchidometry has good correlation with ultrasound, but a poor concordance<sup>15-17</sup> (the Prader orchidometry overestimates the TV

compared to the ultrasound). The Sotos method was developed to overcome this obstacle and, therefore, it is expected that, like ultrasonography, it will have a good correlation but no concordance with the Prader orchidometry.

**Inter-observer agreement.** In the present study, intra-observer agreement for male pubertal markers was excellent. Inter-observer agreement was excellent for Tanner staging and the Prader and Chipkevitch orchidometry, but good for the Sotos orchidometry.

Slora et al.,<sup>18</sup> evaluated the inter-observer agreement in Tanner staging and the Prader orchidometry and obtained results similar to this study. That study involved 79 children and 16 health care providers, mostly pediatricians, who were trained in 2 phases, a theoretical one and a hands-on one. In their conclusions, they emphasized that, with proper training, primary care providers can obtain reliable values of male pubertal markers. More recently, a simulation study with 3D testis and scrotum models showed a large variability and a poor accuracy in intra- and inter-observer measurements, with a clear tendency to overestimate the TV.<sup>19</sup> This experience was conducted during a meeting of the British Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes, with 215 participants (80 % were pediatric endocrinology consultants or fellows) and only 25 % had been formally trained in testicular measurement.

## Implications for practice

Despite the widespread use of the Prader orchidometer in pubertal assessment, studies about concordance in clinical orchidometry are scarce and difficult to extrapolate to the healthy pediatric population, except for Slora's experience.<sup>19</sup> The few publications available are about studies conducted by urologists or andrologists,<sup>20,21</sup> or in patients with a previous urogenital or endocrine condition.<sup>21-23</sup>

In this study, the Prader orchidometry was compared with 2 other techniques of testicular measurement. In daily practice, the Chipkevitch method could be used interchangeably with the Prader method given its excellent concordance in measuring TV. On the other hand, as expected, the Sotos method showed a low concordance with the Prader orchidometer in estimating TV. To avoid errors in the interpretation of the results, it should be taken into account that, compared to Prader and Chipkevitch, the Sotos orchidometry always yields lower TV values since it does not include adjacent tissues in the calculation of TV.



The Sociedad Argentina de Pediatría promotes evaluating the accuracy of physical growth measurements and improving it through training programs.<sup>23</sup> An orchidometry includes different methods and requires proper training to obtain a reliable measurement.<sup>5,12</sup> The authors consider that such training is necessary, both in basic and post-basic medical education, for the evaluation, diagnosis, treatment, and follow-up of children during puberty and also of children with different urogenital disorders.

### Limitations

In the present study, no comparison was made with ultrasound examinations. It is known that the Prader and Chipkevitch methods overestimate TV compared to ultrasounds.<sup>1,5,14-17</sup> However, recent publications draw attention to the great variability and lack of consensus in testicular measurement by ultrasound.<sup>24,25</sup>

There is a risk of bias in the comparison of the 3 methods since it is not possible to obtain blinded measurements; the statistical analysis was blinded to mitigate this risk.

Participants came from a public hospital population and were assessed with a cross-sectional design. Caution is advised when extrapolating these results. Large-scale studies on pubertal development of Argentine male adolescents, both cross-sectional and longitudinal, are necessary.

### CONCLUSIONS

The concordance among the 3 clinical orchidometric techniques was compared, being the Prader orchidometer the gold standard. The Chipkevitch orchidometry is simple and inexpensive, and showed an excellent concordance with the Prader orchidometry; therefore, they could be used interchangeably in child and adolescent clinical care. The Sotos orchidometry, although less expensive, has a low concordance because it uses a measurement scale similar to the ultrasound, and the testicular size obtained is always smaller. ■

### REFERENCES

- Sotos J, Tokar N. Appraisal of testicular volumes: volumes matching ultrasound values referenced to stages of genital development. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017; 2017:7.
- Chipkevitch E, Nishimura R, Tu D, Galea Rojas M. Clinical measurement of testicular volume in adolescents: comparison of the reliability of 5 methods. *J Urol*. 1996; 156(6):2050-3.
- Society for Adolescent Health and Medicine; Arik V Marcell, David I Bell, Alain Joffe, et al. The male genital examination: a position paper of the Society for Adolescent Health and Medicine. *J Adolesc Health*. 2012; 50(4):424-5.
- Bell D, Breland D, Ott M. Adolescent and young adult male health: a review. *Pediatrics*. 2013; 132(3):535-46.
- Dorn L, Dahl R, Woodward H, Biro F. Defining the boundaries of early adolescence: a user's guide to assessing pubertal status and pubertal timing in research with adolescents. *Appl Dev Sci*. 2006; 10(1):30-56.
- Dorn L, Biro F. Puberty and its measurement: a decade review. *J Res Adolesc*. 2011; 21(1):189-95.
- Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015; 25(2):141-51.
- Lejarraga H, Heinrich J, Rodríguez A. Técnicas antropométricas. In: Comité Nacional de Crecimiento y desarrollo. Guía para la Evaluación del Crecimiento Físico. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013:19-24. [Accessed on: January 2<sup>nd</sup>, 2018]. Available at: [http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro\\_verde\\_sap\\_2013.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.pdf)
- Marshall W, Tanner J. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45(239):13-23.
- Comité Nacional de Endocrinología. Enfoque práctico del manejo de la ginecomastia. Seis preguntas que debe responderse el pediatra ante un paciente con ginecomastia. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(4):365-8.
- Prader A. Delayed adolescence. *Clin Endocrinol Metab*. 1975; 4(1):143-55.
- Prader A. Orchidometry. In: Donald RA. Endocrine Disorders: a guide to diagnosis. New York: Marcel Dekker; 1984. Pages.33-6.
- Chipkevitch E. Avaliação clínica da maturação sexual na adolescência. *J Pediatr (Rio J)*. 2001; 77 (Suppl 2):S135-42.
- Sotos J, Tokar N. Testicular volumes revisited: a proposal for a simple clinical method that can closely match the volumes obtained by ultrasound and its clinical application. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2012; 2012(1):17.
- Joustra S, van der Plas E, Goede J, Oostdijk W, et al. New reference charts for testicular volume in Dutch children and adolescents allow the calculation of standard deviation scores. *Acta Paediatr*. 2015; 104(6):e271-8.
- Goede J, Hack W, Sijstermans K, van der Voort-Doedens L, et al. Normative values for testicular volume measured by ultrasonography in a normal population from infancy to adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76(1):56-64.
- Tinggaard J, Grunnet Mieritz M, Sorensen K, Mouritsen A, et al. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012; 19(3):197-203.
- Slora E, Bocian A, Herman-Giddens M, Harris D, et al. Assessing Inter-rater reliability (IRR) of Tanner staging and orchidometer use with boys: A study from PROS. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009; 22(4):291-9.
- Elder C, Langley J, Stanton A, De Silva S, et al. A simulation study assessing the accuracy and reliability of orchidometer estimation of testicular volume. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019; 90(4):623-9.
- Carlsen E, Andersen A, Buchreitz L, Jorgensen N, et al. Interobserver variation in the results of the clinical andrological examination including estimation of testicular size. *Int J Androl*. 2000; 23(4):248-53.
- Tatsunami S, Matsumiya K, Tsujimura A, Itoh N, et al. Inter/intra investigator variation in orchidometric measurements of testicular volume by ten investigators from five institutions. *Asian J Androl*. 2006; 8(3):373-8.
- Rivkess S, Hall D, Boepple P, Crawford J. Accuracy and reproducibility of clinical measures of testicular volume. *J Pediatr*. 1987; 110(6):914-7.
- Caino S. Estimación del error de medición. In: Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013:25-6. [Accessed on: January 2<sup>nd</sup>, 2018]. Available at: [http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro\\_verde\\_sap\\_2013.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.pdf)
- Welliver C, Cardona-Grau D, Elebyjian L, Feustel PJ, Kogan B. Surprising interobserver and intraobserver variability in pediatric testicular ultrasound volumes. *J Pediatr Urol*. 2019; 15(4):386.e1-6.
- Sorokin I, Welliver C, Elebyjian L, Feustel P, McCullough A. Interinstitutional variability in testicular volumes and varicocele presence by ultrasound: surprising discrepancies and implications for clinical decision making. *Urology*. 2015; 85(5):1079-84.

# Mejora en la comunicación durante la transferencia de pacientes entre sectores en un hospital pediátrico

*Improvement in communication during patient handoff between areas from a children's hospital*

Dra. Lucrecia Arpí<sup>a</sup>, Dra. Claudia Negrette<sup>a</sup>, Dra. Sofía Videla Dorna<sup>b</sup>,  
Dra. Carolina Cernadas<sup>a</sup>, Dra. Ángeles Fierro Vidal<sup>a</sup>, Dr. Mauro García<sup>a</sup>,  
Dr. Eduardo Motto<sup>a</sup>, Dr. Luis Landry<sup>a</sup>, Dr. Guillermo Moreno<sup>a</sup> y Dra. Nora Dackiewicz<sup>a</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La transferencia de pacientes es un proceso interactivo de comunicación de datos y traspaso de responsabilidades para mantener la continuidad de la atención en forma segura. Las fallas en este proceso pueden derivar en cuidados inadecuados y favorecer la comisión de errores. **Objetivo.** Implementar una herramienta estandarizada para la transferencia de pacientes desde la unidad de cuidados intensivos (UCI) hacia la de cuidados intermedios y moderados (CIM) y comparar la comunicación entre los profesionales antes y después de la intervención. **Población y métodos.** Estudio del tipo antes y después, realizado en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Como intervención, se utilizó un formulario de transferencia escrito. La muestra estudiada antes de la intervención estaba formada por los pacientes transferidos de las UCI a las CIM entre el 1 y el 31-10-2015. La muestra estudiada luego de la intervención fueron los pacientes transferidos entre el 1 y el 31-3-2016. Participaron cuatro CIM y tres UCI. La variable principal de estudio fue la parte escrita de la transferencia; en particular, si fue oportuna y completa.

**Resultados.** Se analizaron 50 traspasos en cada etapa. En la transferencia escrita hubo un aumento en la comunicación de datos clínicos en el 88% de las variables (comunicación oral médico a médico, médico responsable, adecuación terapéutica, diagnóstico, evolución, entre otras); la diferencia fue estadísticamente significativa. **Conclusión.** Con la implementación de la herramienta mejoró la transferencia de datos clínicos del paciente relevantes para la continuidad de la atención en forma segura.

**Palabras clave:** seguridad del paciente, transferencia de pacientes, comunicación.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.259>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.259>

- Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Secretaría de Gobierno de Salud, Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

## Correspondencia:

Dra. Lucrecia Arpí:  
[lucreciaarpí@hotmail.com](mailto:lucreciaarpí@hotmail.com)

Este trabajo fue realizado con el apoyo del Comité de Seguridad del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

## Financiamiento:

Beca de programa especial en Seguridad del Paciente, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 25-11-2019  
Aceptado: 7-1-2021

**Cómo citar:** Arpí L, Negrette C, Videla Dorna S, Cernadas C, et al. Mejora en la comunicación durante la transferencia de pacientes entre sectores en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):259-265.

## INTRODUCCIÓN

El pase de pacientes es un proceso interactivo de comunicación de datos y de transferencia de responsabilidades con el propósito de mantener la continuidad de la atención de forma segura. Se utiliza cuando el paciente cambia de área, o cuando cambia el personal a cargo.<sup>1,2</sup>

La comunicación efectiva entre profesionales es un aspecto esencial de la atención, y debería estar presente en cada transferencia, dado que es uno de los factores centrales de la seguridad y la calidad. Las fallas en este proceso pueden llevar a cuidados inadecuados y comisión de errores.<sup>3</sup>

Los eventos adversos relacionados con la atención médica son una de las primeras causas de muerte en Estados Unidos; según la *Joint Commission International* (JCI), las fallas en la comunicación contribuyen en dos de cada tres eventos centinela.<sup>4</sup> En los Objetivos Internacionales de Seguridad del Paciente elaborados en 2016, coloca en segundo lugar, luego de la identificación, la mejora en la comunicación del personal de planta.<sup>5</sup>

En la bibliografía relacionada, un estudio refiere un 52 % de errores en la comunicación oral en pacientes internados.<sup>6</sup> Otros trabajos demostraron que la comunicación exclusivamente oral era inadecuada y que se perdía un porcentaje alto de la información comunicada. Por otra parte, acompañar la información oral con información escrita en un formulario establecido aumenta la

información retenida, por lo que la bibliografía recomienda utilizar ambos métodos.

## OBJETIVOS

### Objetivo primario

Desarrollar y aplicar una herramienta estandarizada específica para la transferencia de pacientes desde las unidades de cuidados intensivos (UCI) a las de cuidados intermedios y moderados (CIM) del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

### Objetivo secundario

Comparar la comunicación entre los profesionales antes y después de la intervención mediante el análisis del registro de datos en la herramienta.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

El estudio se realizó entre el 1 y el 31-10-2015 y entre el 1 y el 31-3-2016. El Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan es un hospital pediátrico de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con 534 camas totales, con un porcentaje de ocupación del 110 %, y 120 camas de UCI. En él se realizan 12 000 cirugías y ocurren 27 000 egresos anuales. Recibe pacientes de todo el territorio nacional y de países limítrofes. Cuenta con 519 médicos de planta y aproximadamente 2000 médicos en formación. Cada mes, se producen entre 70 y 100 transferencias desde UCI a CIM, algunas programadas y otras, durante la guardia, no programadas.

En la historia clínica electrónica del hospital no existe un ítem de transferencia estandarizado, por lo que es posible la omisión de información relevante.

Diseño: se trata de un estudio del tipo antes y después.

Población: pacientes transferidos de UCI a CIM. La UCI del hospital asiste pacientes pediátricos con patologías de alta complejidad, incluidos los que se encuentran en período posquirúrgico de cardiopatías congénitas complejas, neurocirugía y trasplantes de órganos sólidos y médula ósea. La muestra estudiada antes de la intervención fueron las transferencias entre el 1 y el 31 de octubre de 2015. Después de la intervención, se estudiaron las transferencias realizadas entre el 1 y el 31 de marzo de 2016. En ambos casos participaron cuatro de las nueve CIM y tres de las cinco UCI que tiene el hospital. La selección de las salas participantes fue aleatorizada.

## VARIABLES DE ESTUDIO

### Etapa 1

Durante junio, julio y agosto de 2015 se organizaron grupos focales en los que participaron médicos y enfermeros de UCI y de CIM, expertos del comité de seguridad y miembros de la Dirección del hospital. Se diseñó un formulario de transferencia escrita que contenía los datos clínicos considerados indispensables para el manejo del paciente durante las primeras horas de estancia en el CIM luego de su traspaso desde la UCI (*Anexo*).

Se acordó que el médico de UCI responsable del paciente completara el formulario en el momento en que se decidiera el pase. También debía complementarse la intervención con una transferencia oral al médico que continuaría el proceso de atención en CIM, y se consensuó qué información debía transmitirse y en qué momento.

En septiembre del mismo año, se realizó la validación del instrumento mediante su aplicación en veinte pacientes por dos profesionales de UCI de manera simultánea e independiente (validez aparente) y se midió el grado de acuerdo entre ambos. Luego se hicieron las modificaciones necesarias de la herramienta (ajustes del grupo de interés para la confiabilidad del instrumento).

### Etapa 2

En octubre de 2015 se realizó el diagnóstico de situación preintervención. En cuanto a la transferencia escrita, se corroboró si el resumen del paciente en la historia clínica electrónica contenía todos los datos considerados indispensables (*Anexo*). En cuanto a la transferencia oral, se entrevistó a los médicos que recibieron pacientes de la UCI a la mañana siguiente a su guardia, preguntándoles si habían recibido transferencia oral.

Para la estandarización de la comunicación, utilizaron como modelo el *I-PASS Handoff Bundle*.<sup>7,8</sup> La comunicación se definió como oportuna (en las dos horas anteriores o durante la transferencia), completa (cuando incluía al menos 14 de los 16 datos consensuados en el formulario), clara (la información fue completamente entendida) y precisa (se comunica la información de manera concisa). Estas últimas dos son subjetivas.

En noviembre y diciembre se procesaron los resultados de la segunda etapa.

### Etapa 3

Durante enero y febrero de 2016 se realizó la instrucción de los médicos de UCI responsables de la transferencia. Se difundió la herramienta y su uso adecuado mediante charlas con los profesionales de los diferentes turnos y días de semana.

### Etapa 4

En marzo de 2016 se comenzó a aplicar el formulario. Para valorar la transferencia escrita, se compararon los datos del formulario con los de la historia clínica. Para la valoración de la transferencia oral, se entrevistó a los médicos de guardia de CIM que recibieron pacientes transferidos de la UCI.

Los profesionales participantes fueron médicos de planta, residentes desde segundo año en adelante (en el hospital los residentes de primer año no cubren guardias solos en la internación) y becarios avanzados de especialización posbásica.

### Análisis estadístico

Se realizó el cálculo del tamaño muestral. Para detectar una diferencia del 25 % de mejora en la transferencia con un poder del 90 % y un error alfa del 5 % antes-después, se estimó un  $n$  de 50 observaciones (prueba para proporciones pareadas o para una proporción). La variable principal fue la transferencia escrita.

El grado de acuerdo entre los observadores del instrumento de transferencia se midió con el coeficiente kappa, para variables categóricas nominales.

Las comparaciones se realizaron mediante tablas de contingencia y las diferencias entre las proporciones antes y después se realizaron mediante la prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fischer según correspondiera, y se estableció la significación estadística en un valor de  $p$  menor de 0,5.

Para las variables continuas, se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas según la distribución de los datos.

### Consideraciones éticas

Se contó con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

### RESULTADOS

Para la validación de la herramienta se realizó una prueba piloto en 20 transferencias, dos observadores (médicos de la UCI) completaron el formulario y se midió el grado de acuerdo entre ambos, con un coeficiente kappa de 0,75. Se modificaron los dos ítems que, por separado, no mostraron acuerdo y se repitió la prueba de concordancia, con un coeficiente kappa de 0,85 para todas las variables evaluadas.

Luego, se compararon 50 transferencias en cada etapa, antes y después de la intervención. Debido a que no se realizó ajuste por multiplicidad, se informa la mejora en los ítems más relevantes.

En cuanto a la comunicación escrita, se detectaron mejoras significativas antes y después de la intervención, tanto en la oportunidad (del

Tabla 1. Información presente en las transferencias escritas antes y después de la intervención

Variable	Antes		Después		Valor de $p$
	n	%	n	%	
Edad	44	88	48	96	0,08
Peso	0	0	43	86	0,01
Comunicación oral médico a médico	11	22	33	66	0,01
Responsable de la transferencia	4	8	16	32	0,01
Adecuación al esfuerzo terapéutico	1	2	42	84	0,01
Diagnóstico actual	43	86	50	100	0,01
Resumen de la evolución	41	82	44	88	0,35
Enfermedad de base	41	82	45	90	0,19
Datos de laboratorio relevantes	5	10	25	50	0,01
Estudios por imágenes relevantes	3	6	22	44	0,01
Estudio o procedimiento con turno asignado	6	12	34	68	0,01
Acceso vascular	8	16	43	86	0,01
Drenajes	3	6	42	84	0,01
Aspectos sociales	0	0	44	88	0,01
Alimentación	3	6	39	78	0,01
Indicaciones	3	6	20	40	0,01



82 % al 100 %;  $p = 0,01$ ) como en la proporción de formularios completos (del 22 % al 66 %;  $p = 0,01$ ). En la *Tabla 1* se muestra la mejora en algunos ítems en las transferencias escritas antes y después de la intervención. En cuanto a la claridad y la precisión, esta valoración es subjetiva; para disminuir los sesgos, fueron evaluadas como "Sí" o "No" por dos pediatras que no formaban parte del equipo que desarrolló la herramienta.

Antes de la preintervención se consideraron claros ocho resúmenes (16 %) y, luego de ella, 45 resúmenes (el 90 %), con una  $p = 0,01$ . Los resultados sobre si la transferencia era precisa fueron similares (del 12 % al 96 %;  $p = 0,01$ ).

Se valoró la presencia o ausencia de comunicación oral de médico a médico y se observó un aumento del 22 % al 66 % ( $p < 0,01$ ). Se compararon, en los casos en que existió (11 antes de la intervención y 33 luego de ella), si esta fue oportuna, completa, clara y precisa (*Tabla 2*).

El receptor de la transferencia en la etapa posintervención siempre fue el médico a cargo de la sala. Esta variable no se midió antes de la intervención por lo que no es posible comunicar resultados comparativos.

## DISCUSIÓN

En Argentina, en 2017, se informó que el 45 % de los profesionales de la salud no hace un pase o que cuando se realiza, se omiten datos importantes en la comunicación.<sup>9</sup>

En este estudio, con la intención de mejorar la comunicación efectiva en nuestro hospital, se focalizó la mejora en la transferencia de pacientes de un sector a otro mediante la implementación de una herramienta estandarizada.

En la bibliografía está descripta la disminución de errores luego de la implementación de instrumentos para estandarizar la comunicación escrita y oral durante la transferencia de pacientes.<sup>7, 10-14</sup>

Una de las fortalezas de este trabajo fue involucrar a los miembros del equipo de salud que participan del desarrollo de la herramienta. Trabajos recientes indican que el desarrollo de herramientas específicas y locales puede disminuir la resistencia a adoptarlas, ya que elude las barreras culturales y hace que los profesionales las sientan como propias, empoderando a la vez a quienes participan del proceso.<sup>14-15</sup>

En el caso aquí presentado, la implementación del formulario condujo a similares resultados que los publicados.

Se detectaron mejoras significativas preintervención y posintervención, tanto en la oportunidad (del 82 % al 100 %;  $p = 0,01$ ) como en la proporción de transferencias escritas completas (del 22 % al 66 %;  $p = 0,01$ ).

En la comunicación oral de médico a médico se observó un aumento del 22 % al 66 % ( $p < 0,01$ ).

Si bien la implementación de la herramienta aumentó la cantidad de datos transferidos, se detectaron dificultades en la adherencia de los profesionales a introducir modificaciones en la modalidad de comunicación. Vencer esta resistencia al cambio requiere un cambio en la cultura de la seguridad.<sup>11-16</sup>

Es necesario seguir trabajando en la cultura de la seguridad del paciente e incorporarla de manera formal en los programas de enseñanza. Para lograr progresos, se debe trabajar en mejorar la comunicación y el trabajo en equipo. El compromiso en este desafío es imprescindible y se debe tener en cuenta que no habrá cambios en la seguridad del paciente sin referentes que los estimulen.

Otra fortaleza para señalar es que esta intervención se llevó a cabo en un hospital público y no requirió de ninguna inversión para efectivizarla.

## Limitaciones

Al entrevistar al médico que recibió al paciente al día siguiente, se perdió cierta objetividad en la evaluación de la transferencia oral, por lo cual solo se evaluó la presencia o ausencia de esta, y no sus características.

El hecho de que el formulario se completara a mano, cuando el hospital cuenta con historia clínica informatizada, causó cierta resistencia en los profesionales. Si se incorporara a la historia clínica electrónica y fuera imprescindible para las transferencias, probablemente su utilización sería universal.

En este estudio no se realizó la detección e

Tabla 2. Comparación de información oral antes y después de la intervención

Variable	Antes		Después		Valor de $p$
	n	%	n	%	
Oportuna	11	100	33	100	>0,05
Completa	2	18	22	66	0,01
Clara	11	100	33	100	>0,05
Precisa	11	100	33	100	>0,05

informe de errores en la atención asociados a fallas en la comunicación, por lo que se decidió realizar un segundo estudio con medición de eventos.

## CONCLUSIONES

Es crítico incrementar la seguridad para proporcionar una mejor atención a nuestros pacientes y disminuir la incidencia de errores.

Este trabajo demuestra que la utilización de una herramienta estandarizada, propia y consensuada para la transferencia de pacientes entre diferentes sectores del hospital, en este caso de UCI a CIM, mejora la comunicación de datos clínicos relevantes del paciente. ■

## REFERENCIAS

1. Belziti C, Eymann A, Durante E, Pizzarro R, et al. Comunicación en el pase de guardia en las áreas de cuidados intensivos en un hospital universitario. Estudio transversal. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(2):119-23.
2. Catalano K. Hand-Off Communication Does Affect Patient Safety. *Plast Surg Nurs*. 2009;29(4):266-70.
3. Müller M, Jürgens J, Redaelli M, Klingberg K, et al. Impact of the communication and patient hand-off tool SBAR on patient safety: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(8):e022202.
4. The Joint Commission. Sentinel event data: root causes by event type. 2004-2014. [Consulta: 7 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.jointcommission.org/-/media/tjc/documents/resources/patient-safety-topics/sentinel-event/root-causes\\_by\\_event\\_type\\_2004-2014.pdf?db=web&hash=6E76D1931B9208849FF7F6BE8543FB1E](https://www.jointcommission.org/-/media/tjc/documents/resources/patient-safety-topics/sentinel-event/root-causes_by_event_type_2004-2014.pdf?db=web&hash=6E76D1931B9208849FF7F6BE8543FB1E)
5. The Joint Commission. Hospital National Patient Safety Goals. [Consulta: 7 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.jointcommission.org/assets/1/6/2016\\_NPSG\\_HAP\\_ER.pdf](https://www.jointcommission.org/assets/1/6/2016_NPSG_HAP_ER.pdf)
6. Rabol LI, Andersen ML, Ostergaard D, Bjorn B, et al. Descriptions of verbal communication errors between staff. An analysis of 84 root cause analysis reports from Danish hospitals. *BMJ Qual Saf*. 2011;20(3):268-74.
7. Starmer A, Spector N, 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.
8. Agency for Healthcare Research and Quality. Team STEPPSTM website. [Consulta: 7 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.ahrq.gov/teamstepps/index.html>
9. Arpi L, Panattieri N, Godio C, Sabio Paz V, et al. Diagnóstico de situación de seguridad del paciente en Argentina. Estudio transversal. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(1):82-8.
10. 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.
11. Ceriani Cernadas JM. La comunicación en los equipos de atención médica: un desafío esencial para mejorar la seguridad del paciente. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(2):114-5.
12. 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.
13. Bigham MT, Logsdon TR, Manicone PE, Landrigan CP, et al. Decreasing handoff-related care failures in children's hospitals. *Pediatrics*. 2014;134(2):e572-9.
14. Kwok ESH, Clapham G, White S, Austin M, et al. Development and implementation of a standardised emergency department intershift handover tool to improve physician communication. *BMJ Open Qual*. 2020;9(1):e000780.
15. Dewar ZE, Yurkonis T, Attia M. Hand-off bundle implementation associated with decreased medical errors and preventable adverse events on an academic family medicine in-patient unit: a pre-post study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(40):e17459.
16. Patel SJ, Landrigan CP. Communication at Transitions of Care. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(4):751-73.

ANEXO

FORMULARIO DE TRANSFERENCIA UCI-CIM



Nombre y Apellido:

HC:

Fecha:

Hora:

Pulsera identificatoria: Sí  No

Fecha de ingreso al hospital:

Fecha de ingreso a UCI:

Edad:

Peso:

Identificación del  
paciente

Sector que deriva: UCI    Sector que recibe: CIM

Comunicación oral de médico a médico: Sí   No

Responsable de la transferencia:

**Alertas:**

1) Adecuación de esfuerzo terapéutico    Sí  No

2) Diagnóstico actual: (el que motivó el ingreso a UCI; p. ej., *shock séptico*, IRAB con IR)

a)

b)

3) Resumen de evolución en UCI:    ARM: (desde –hasta); Inotrópicos: (desde – hasta)

4) Enfermedad de base y comorbilidad asociada (p. ej., síndrome de Down con canal AV; LLA con trombosis de seno longitudinal pos Lasa):





# Improvement in communication during patient handoff between areas from a children's hospital

Lucrecia Arpi, M.D.<sup>a</sup>, Claudia Negrette, M.D.<sup>a</sup>, Sofía Videla Dorna, M.D.<sup>b</sup>, Carolina Cernadas, M.D.<sup>a</sup>, Ángeles Fierro Vidal, M.D.<sup>a</sup>, Mauro García, M.D.<sup>a</sup>, Eduardo Motto, M.D.<sup>a</sup>, Luis Landry, M.D.<sup>a</sup>, Guillermo Moreno, M.D.<sup>a</sup> and Nora Dackiewicz, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Patient handoff is an interactive process including data communication and responsible transfer in order to safely maintain the continuity of care. Failure in this process may result in inadequate care and favor the occurrence of errors.

**Objective.** To implement a standardized instrument for patient handoff from the intensive care unit (ICU) to the intermediate-medium care unit (IMCU), and compare communication between health care providers before and after the intervention.

**Population and methods.** Before-and-after study conducted at Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan." The intervention consisted in a written handoff form. The pre-intervention sample included patients transferred from ICUs to IMCUs between October 1<sup>st</sup> and October 31<sup>st</sup>, 2015. The post-intervention sample included patients transferred between March 1<sup>st</sup> and March 31<sup>st</sup>, 2016. A total of 4 IMCUs and 3 ICUs participated in the study. The main study variable was the written part of the handoff; in particular, whether it was timely and complete.

**Results.** A total of 50 handoffs were analyzed for each stage. With the written handoff, there was an increase in the communication of clinical data in 88 % of variables (oral communication between physicians, treating physician, therapeutic adequacy, diagnosis, course, etc.); the difference was statistically significant.

**Conclusion.** After implementing the tool, there was an improvement in the transfer of patient clinical data relevant to the safe continuity of care.

**Key words:** patient safety, patient handoff, communication.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.259>

**To cite:** Arpi L, Negrette C, Videla Dorna S, Cernadas C, et al. Improvement in communication during patient handoff between areas from a children's hospital. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):259-265.

- a. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- b. Health Government Secretariat, National Board of High-Quality Health Care Services and Health Regulations, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

## E-mail address:

Lucrecia Arpi, M.D.:  
lucreciaarpi@hotmail.com

This study was conducted with the support of the Safety Committee of Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan."

## Funding:

Special Program Grant on Patient Safety, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan."

## Conflict of interest:

None.

Received: 11-25-2019

Accepted: 1-7-2021

## INTRODUCTION

Patient handoff is an interactive process including data communication and responsible transfer aimed at safely maintaining the continuity of care. It takes place when a patient is moved from one area to another or when the staff in charge changes.<sup>1,2</sup>

Effective communication between health care providers is a critical aspect of care and should be present in each handoff, given that it is one of the main factors determining safety and quality. Failure in this process may result in inadequate care and errors.<sup>3</sup>

Health-care-related adverse events are one of the leading causes of mortality in the United States, according to the Joint Commission International (JCI); communication failures contribute to 2 out of 3 sentinel events.<sup>4</sup> The International Patient Safety Goals, developed in 2016, rank improving staff communication in second place, after patient identification.<sup>5</sup>

In the related bibliography, a study reports 52 % of oral communication errors in hospitalized patients.<sup>6</sup> Other studies proved that exclusively oral communication was inadequate and that a high percentage of the information was lost. In addition, combining oral information with written information in an established form increases the amount of data retained. Therefore, the bibliography suggests using both methods.

## OBJECTIVES

### Primary objective

To develop and implement a specific standardized instrument

for patient handoff from the intensive care unit (ICU) to the intermediate-medium care unit (IMCU) at Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan.”

### Secondary objective

To compare communication between health care providers before and after the intervention by analyzing the data recorded in the instrument.

## POPULATION AND METHODS

The study was conducted between October 1<sup>st</sup> and October 31<sup>st</sup>, 2015 and between March 1<sup>st</sup> and March 31<sup>st</sup>, 2016. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan is a tertiary care children’s hospital in the Autonomous City of Buenos Aires, with a total of 534 beds, a 110 % occupancy rate, and 120 ICU beds. A total of 12 000 surgeries and 27 000 discharges take place at this hospital every year. It receives patients from all over Argentina and from neighboring countries. It has 519 staff physicians and approximately 2000 physicians undergoing training. There are between 70 and 100 transfers from the ICU to the IMCU per month; some of them are scheduled, while others are not because they occur during handoff.

The hospital’s electronic medical records do not include a standardized handoff item, which may result in the omission of relevant data.

Design: this was a before-and-after study.

Population: patients transferred from the ICU to the IMCU. The hospital’s ICU provides care to pediatric patients with highly complex conditions, including those in the postoperative period of complex congenital heart diseases, neurosurgery, and solid organ and bone marrow transplantation. The pre-intervention study sample included patients transferred between October 1<sup>st</sup> and October 31<sup>st</sup>, 2015. After the intervention, handoffs performed between March 1<sup>st</sup> and March 31<sup>st</sup>, 2016 were studied. In both cases, 4 out of the 9 IMCUs and 3 out of the 5 ICUs in the hospital participated. The selection of participating units was randomized.

### Study variables

#### Stage 1

During June, July, and August 2015, focal groups were organized with the participation of ICU and IMCU physicians and nurses, experts from the safety committee, and members of the Hospital’s Board. A written handoff form was designed, which contained the clinical data considered indispensable for managing the

patient in the first hours of stay at the IMCU after being transferred from the ICU (*Annex*).

It was agreed that the ICU physician responsible for the patient would complete the form at the time when the handoff was decided. The intervention was also to be complemented with an oral handoff to the physician who would continue providing care at the IMCU, and an agreement was reached regarding what information should be given and when.

In September 2015, the instrument was validated with its simultaneous and independent implementation by 2 ICU providers in 20 patients (apparent validity), and the level of agreement between them was measured. The required changes to the instrument were then made (adjustments proposed by the interest group for instrument reliability).

#### Stage 2

The diagnosis of the pre-intervention situation was done in October 2015. In relation to the written handoff, the patient summary in the electronic medical record was checked to see if it contained all the data considered indispensable (*Annex*). In relation to the oral handoff, physicians who received ICU patients were interviewed the morning after their shift and asked if they were given an oral handoff.

For the standardization of communication, the I-PASS Handoff Bundle was used as a model.<sup>7,8</sup> Communication was defined as timely (2 hours before or during handoff), complete (if it included at least 14 of the 16 items agreed upon in the form), clear (the information was fully understood), and accurate (the information is communicated concisely). The last 2 characteristics are subjective.

The results of the second stage were processed in November and December.

#### Stage 3

During January and February 2016, ICU physicians responsible for handoffs received training. The instrument and its adequate use were disseminated through talks with the health care providers of the different shifts and weekdays.

#### Stage 4

The form started being used in March 2016. The data in the form were compared to those in the medical records in order to assess the written handoff. On-duty physicians at the IMCU who had received patients transferred from the ICU

were interviewed to assess the oral handoff.

Participating providers included staff physicians, residents from second year onwards (at this hospital, first-year residents are not on duty on their own in in-patient wards), and advanced fellows of post-basic specialization.

### Statistical analysis

The sample size was estimated. To detect a 25 % difference in handoff improvement with a 90 % power and a 5 % type I error before and after the intervention, a *n* including 50 observations was estimated (test for paired proportions or for one proportion). The main variable was the written handoff.

The level of agreement between observers of the handoff instrument was measured using the Kappa coefficient for nominal categorical variables.

Comparisons were performed using contingency tables and differences between before-and-after proportions were done using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test, as applicable, and the statistical significance level was established at  $p < 0.5$ .

For continuous variables, parametric or non-parametric tests were used according to data distribution.

### Ethical considerations

The study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

## RESULTS

In order to validate the instrument, a pilot test was conducted with 20 handoffs; 2 observers (ICU physicians) completed the questionnaire and the level of agreement between them was measured, with a 0.75 Kappa coefficient. The 2 items that separately showed no agreement were modified, and the agreement test was repeated, with a 0.85 Kappa coefficient for all assessed variables.

Afterwards, 50 handoffs were compared in each stage, before and after the intervention. Given that no multiplicity adjustment was performed, improvement in the most relevant items is reported.

In relation to written communication, significant improvements were observed before and after the intervention, both in timeliness (from 82 % to 100 %;  $p = 0.01$ ) and the proportion of complete forms (from 22 % to 66 %;  $p = 0.01$ ).

Table 1 shows improvement in some items of the written handoffs before and after the intervention. The assessment regarding clarity and accuracy is subjective; in order to reduce biases, 2 pediatricians who were not part of the team that developed the instrument assessed them using "Yes" or "No".

Before the intervention, 8 summaries were considered to be clear (16 %), while after the intervention, there were 45 clear summaries (90 %) ( $p = 0.01$ ). Results regarding the accuracy of the handoff were similar (from 12 % to 96 %;  $p = 0.01$ ).

TABLE 1. Information in written handoffs before and after the intervention

Variable	Before		After		<i>p</i> value
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Age	44	88	48	96	0.08
Weight	0	0	43	86	0.01
Oral communication between physicians	11	22	33	66	0.01
Physician responsible for the handoff	4	8	16	32	0.01
Adequacy of therapeutic effort	1	2	42	84	0.01
Current diagnosis	43	86	50	100	0.01
Summary of patient's course	41	82	44	88	0.35
Underlying disease	41	82	45	90	0.19
Relevant laboratory data	5	10	25	50	0.01
Relevant imaging tests	3	6	22	44	0.01
Study or procedure with an appointment	6	12	34	68	0.01
Vascular access	8	16	43	86	0.01
Drainages	3	6	42	84	0.01
Social aspects	0	0	44	88	0.01
Eating	3	6	39	78	0.01
Indications	3	6	20	40	0.01

The presence or absence of oral communication between physicians was assessed, and an increase from 22 % to 66 % was observed ( $p < 0.01$ ). If oral communication was present (11 before the intervention and 33 after it), its timeliness, completeness, clarity, and accuracy were compared (Table 2).

In the post-intervention stage, the recipient of the handoff was always the physician in charge of the ward. This variable was not measured before the intervention, so it is not possible to compare results.

## DISCUSSION

In Argentina, in 2017, it was reported that 45 % of health care providers do not perform a handoff or, when they do, important data are omitted in the communication.<sup>9</sup>

This study, aimed at improving effective communication at our institution, focused on improving patient handoff from one area to another by implementing a standardized instrument.

The bibliography describes a reduction in errors after the implementation of instruments aimed at standardizing written and oral communication during patient handoff.<sup>7,10-14</sup>

One of the strengths of this study was that it included the members of the health care team involved in the development of the instrument. Recent studies point out that developing specific and local instruments may reduce resistance to adopting them, given that it overcomes cultural barriers and makes health care providers feel a sense of ownership, while empowering those who take part in the process.<sup>14-15</sup>

In this study, implementing the form led to similar results to those published.

Significant improvements were observed before and after the intervention, both in timeliness (from 82 % to 100 %;  $p = 0.01$ ) and the proportion of complete written handoffs (from 22 % to 66 %;  $p = 0.01$ ).

TABLE 2. Comparison of oral information before and after the intervention

Variable	Before		After		p value
	n	%	n	%	
Timely	11	100	33	100	> 0.05
Complete	2	18	22	66	0.01
Clear	11	100	33	100	> 0.05
Accurate	11	100	33	100	> 0.05

In oral communication between physicians, an increase from 22 % to 66 % was observed ( $p < 0.01$ ).

Although the implementation of the instrument increased the amount of data transferred, difficulties were observed in relation to providers' adherence to introduce changes in their communication modality. A change in safety culture is required to overcome such resistance to change.<sup>11-16</sup>

It is necessary to continue working on patient safety culture and formally incorporate it to educational programs. To achieve progress, efforts must be focused on improving communication and teamwork. Our commitment to this challenge is essential, and we should bear in mind that there will be no changes in patient safety without mentors to promote them.

Another strength worth noting is that this intervention took place in a public hospital and did not require any investment to make it effective.

## Limitations

Since physicians were interviewed the day after receiving the patient, some degree of objectivity was lost in the assessment of the oral handoff, which is why we only considered whether it was present or absent, and not its characteristics.

The fact that the form was to be completed by hand, when the hospital has electronic medical records, caused some resistance among the providers. If it were incorporated into the electronic medical records and were essential for handoffs, its use would probably be universal.

This study did not detect and report errors in care associated with communication failures, so it was decided to conduct a second study measuring those events.

## CONCLUSIONS

It is critical to increase safety in order to provide a better care to our patients and reduce the incidence of errors.

This study demonstrates that the implementation of standardized, customized, and agreed-upon instrument for patient handoff between different areas of the hospital, in this case from an ICU to an IMCU, improves the communication of relevant patient clinical data. ■

## REFERENCES

1. Belziti C, Eymann A, Durante E, Pizzarro R, et al. Comunicación en el pase de guardia en las áreas de cuidados



- intensivos en un hospital universitario. Estudio transversal. *Arch Argent Pediatr.* 2014; 112(2):119-23.
2. Catalano K. Hand-Off Communication Does Affect Patient Safety. *Plast Surg Nurs.* 2009; 29(4):266-70.
  3. Müller M, Jürgens J, Redaelli M, Klingberg K, et al. Impact of the communication and patient hand-off tool SBAR on patient safety: a systematic review. *BMJ Open.* 2018; 8(8):e022202.
  4. The Joint Commission. Sentinel event data: root causes by event type. 2004-2014. [Accessed on: January 7<sup>th</sup>, 2021]. Available at: [https://www.jointcommission.org/-/media/tjc/documents/resources/patient-safety-topics/sentinel-event/root-causes\\_by\\_event\\_type\\_2004-2014.pdf?db=web&hash=6E76D1931B9208849FF7F6BE8543FB1E](https://www.jointcommission.org/-/media/tjc/documents/resources/patient-safety-topics/sentinel-event/root-causes_by_event_type_2004-2014.pdf?db=web&hash=6E76D1931B9208849FF7F6BE8543FB1E)
  5. The Joint Commission. Hospital National Patient Safety Goals. [Accessed on: January 7<sup>th</sup>, 2021]. Available at: [https://www.jointcommission.org/assets/1/6/2016\\_NPSG\\_HAP\\_ER.pdf](https://www.jointcommission.org/assets/1/6/2016_NPSG_HAP_ER.pdf)
  6. Rabøl LI, Andersen ML, Ostergaard D, Bjorn B, et al. Descriptions of verbal communication errors between staff. An analysis of 84 root cause analysis reports from Danish hospitals. *BMJ Qual Saf.* 2011; 20(3):268-74.
  7. Starmer A, Spector N, 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.
  8. Agency for Healthcare Research and Quality. Team STEPPSTM website. [Accessed on: January 7<sup>th</sup>, 2021]. Available at: <https://www.ahrq.gov/teamsteps/index.html>
  9. Arpí L, Panattieri N, Godio C, Sabio Paz V, et al. Diagnóstico desituación de seguridad del paciente en Argentina. Estudio transversal. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(1):82-8.
  10. 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.
  11. Ceriani Cernadas JM. La comunicación en los equipos de atención médica: un desafío esencial para mejorar la seguridad del paciente. *Arch Argent Pediatr.* 2014; 112(2):114-5.
  12. 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.
  13. Bigham MT, Logsdon TR, Manicone PE, Landrigan CP, et al. Decreasing handoff-related care failures in children's hospitals. *Pediatrics.* 2014; 134(2):e572-9.
  14. Kwok ESH, Clapham G, White S, Austin M, et al. Development and implementation of a standardised emergency department intershift handover tool to improve physician communication. *BMJ Open Qual.* 2020; 9(1):e000780.
  15. Dewar ZE, Yurkonis T, Attia M. Hand-off bundle implementation associated with decreased medical errors and preventable adverse events on an academic family medicine in-patient unit: a pre-post study. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(40):e17459.
  16. Patel SJ, Landrigan CP. Communication at Transitions of Care. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66(4):751-73.

ANNEX

ICU-IMCU HANDOFF FORM

First and Last Name:

Medical record no.:

Date:

Time:

Identification wristband: Yes  No

Date of admission at the hospital:

Date of admission at the ICU:

Age:

Weight:

Patient identification
------------------------

Referring area: ICU

Receiving area: IMCU

Oral communication between physicians: Yes  No

Physician responsible for the handoff:

**Warnings:**

- 1) Adequacy of therapeutic effort Yes  No
- 2) Current diagnosis: (reason for ICU admission; e.g., septic shock, ALRTI with RF)
  - a)
  - b)
- 2) Summary of the patient's course at the ICU MV: (from... to...); inotropic use: (from... to...)
- 3) Underlying disease and associated comorbidity (e.g., Down syndrome with AV canal; ALL with longitudinal sinus thrombosis after L-asparaginase):
- 4) Relevant laboratory data (requiring control and correction in the next 24 h)
- 5) Relevant imaging tests (essential for patient management in the next 24 h)

Date	Study	Result



# Impacto de la pandemia por COVID-19 en un programa de cirugía cardiovascular pediátrica de un hospital público de Argentina

*Impact of the COVID-19 pandemic on a pediatric cardiovascular surgery program of a public hospital from Argentina*

Dr. Ricardo Rodríguez<sup>a</sup>, Dra. María Althabe<sup>a</sup>, Dra. Mariela Krynski<sup>a</sup>, Dra. Mercedes Montonati<sup>a</sup>, Dra. María L. Pílan<sup>a</sup>, Dra. Belén Desocio<sup>a</sup>, Dr. Guillermo Moreno<sup>a</sup>, Dra. Gladys Salgado<sup>b</sup>, Dr. Javier Cornelis<sup>c</sup> y Dra. Miriam Lenz<sup>a</sup>

## RESUMEN

**Objetivo.** Describir el impacto de la pandemia por COVID-19 en el programa de cirugía cardiovascular pediátrica y estimar el tiempo para reducir la lista de espera quirúrgica.

**Métodos.** Estudio descriptivo y retrospectivo. Se compararon resultados quirúrgicos del período preCOVID versus el período COVID. Se utilizó un modelo matemático para estimar el tiempo para reducir la lista de espera.

**Resultados.** Entre el 23 de marzo y el 31 de agosto de 2020 se operaron 83 pacientes, que representan una reducción del 60 %, respecto al período preCOVID. La mediana de edad fue de 6 meses (rango intercuartílico [RIC]: 25-75, 1,8 meses a 2,9 años;  $p = 0,0023$ ). El tiempo para eliminar la lista de espera varía entre 10 y 19 meses.

**Conclusiones.** El programa tuvo una reducción del 60 %. El tiempo de resolución de la lista de espera puede ser al menos 10 a 19 meses.

**Palabras clave:** COVID-19; procedimientos quirúrgicos cardíacos; cardiopatías congénitas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.266>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.266>

**Cómo citar:** Rodríguez R, Althabe M, Krynski M, Montonati M, et al. Impacto de la pandemia por COVID-19 en un programa de cirugía cardiovascular pediátrica de un hospital público de Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):266-270.

## INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 iniciada en Wuhan y luego extendida a todo el mundo, los diferentes servicios médicos tuvieron que adaptar su estructura funcional de acuerdo con las necesidades de cada país. El Hospital de Pediatría Dr. Prof. Juan P. Garrahan es un centro de referencia de alta complejidad de la región, en el que se realizan 750 cirugías por año en pacientes con cardiopatías congénitas.

Nuestro país implementó una de las cuarentenas más prolongadas, todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos diferibles fueron reprogramados.<sup>1</sup> El alto costo de las listas de espera en cirugía de cardiopatía congénita es conocido<sup>2,3</sup> y no solo afecta al número de cirugías, sino también a los estudios diagnósticos y los procedimientos intervencionistas.

El objetivo del estudio fue describir el impacto de la pandemia por COVID-19 en el programa de cirugía cardiovascular del Hospital de Pediatría Dr. Prof. Juan P. Garrahan, y estimar el tiempo para reducir la lista de espera con diferentes escenarios de aumento de la oferta de turnos quirúrgicos y/o reducción transitoria de la demanda de pacientes.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron pacientes operados y recuperados en la unidad de recuperación cardiovascular del Hospital Garrahan desde el 23 de marzo al 31 de agosto de 2020 (período COVID) y se compararon con el promedio de igual período de los últimos dos años (período preCOVID). Se analizó el número de pacientes operados, la edad, la complejidad del procedimiento por el ajuste de riesgo para cirugía por cardiopatía congénita (RACHS-1, por su sigla en inglés),<sup>4</sup> la procedencia, los días de internación, el porcentaje

a. Servicio de Terapia Intensiva (UCI 35).

b. Servicio de Cardiología.

c. Servicio de Cirugía Cardiovascular.

Hospital de Pediatría Dr. Prof. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dr. Ricardo Rodríguez: ricardo.rodriguez75@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 30-9-2020

Aceptado: 23-2-2021



de pacientes en oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por su sigla en inglés) y la mortalidad posoperatoria a 30 días. El estudio fue aprobado por la Dirección Asociada de Docencia e Investigación del Hospital, quienes no consideraron necesario la solicitud de consentimiento. Los resultados se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC 25-75) o valor absoluto y porcentaje, *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza del 95 % (IC95 %), según correspondiera. La comparación se realizó con la prueba de chi cuadrado para las variables discretas y la prueba de Wilcoxon (u-test) para las continuas, considerando como significativa una  $p < 0,05$ . Se utilizó el paquete estadístico Stata 12®.

Para estimar el tiempo necesario para recuperar la lista de espera generada por los casos no operados durante la pandemia, se utilizó la fórmula propuesta por Salenger R y col.<sup>5</sup>

### Casos no operados (CNO)

$(\text{cirugías preCOVID} - \text{cirugías en COVID}) \times (\text{días de restricción}^*)$

\* Los días de restricción se cuentan como días hábiles desde el inicio de las medidas hasta la fecha en la que se retoma la capacidad operativa completa.

### Tiempo de resolución de la lista de espera (TR)

$(1 - \text{cirugías en COVID}/\text{cirugías preCOVID}) \times (\text{días de restricción}^*) / (a^* - 1)$

\* El factor de aceleración (a) representa el aumento de turnos por sobre la línea de base del programa.

La capacidad operativa es de 13 turnos quirúrgicos por semana, excepto en período de vacaciones, que se reducen a 10 turnos.

Se calcularon los días necesarios para recuperar los CNO, asumiendo que la demanda habitual del programa se va a sostener una vez superada la pandemia. Se analizaron tres escenarios diferentes de incrementos: 15 %, 20 % y 30 % con la misma demanda. Se estudiaron también otros tres escenarios en los que se suma una reducción estimada de la demanda de 15 % por pacientes que pudieron haber perdido su oportunidad quirúrgica, se operaron o pudieron haberse operado en otra institución, y aquellos que pueden retrasar su reparación quirúrgica por más de dos años sin riesgo clínico.

### RESULTADOS

En el período COVID se operaron 83 pacientes, mientras que en el período preCOVID se operaron 237. Esto representa una reducción del 60 % en relación al promedio de los dos años anteriores en el mismo período (Figura 1). La mediana de edad de los pacientes en el período COVID fue de 6 meses (RIC: 25-75, 1,8 m-2,9 a) versus período preCOVID, con una mediana de edad de 16 m (RIC: 3 m-6,2 a);  $p = 0,0023$ . Al 14 % de los pacientes se les realizó una cirugía de alta complejidad medida con puntuación de RACHS  $\geq 4$ . Los resultados de la cirugía fueron similares en los dos períodos.

Las variables analizadas y su significación estadística se describen en la Tabla 1. Por la

TABLA 1. Características de la población comparando los períodos preCOVID y COVID

	Período preCOVID (N = 237)	Período COVID (N = 83)	Valor de p	OR (IC95 %)
Cirugías con CEC	210 (88,6 %)	75 (90,3 %)	0,98	1,01 (0,70-1,46)
Edad (mediana, RIC 25-75)	16 m (3 m-6,2 a)	6 m (1,8 m-2,9 a)	0,0023	ND
Días de internación (mediana, RIC 25-75)	5,5 (3-11)	6 (4-15)	0,65	ND
Recién nacidos	28 (11,8 %)	14 (16,8 %)	0,40	1,42 (0,71-2,84)
Diagnóstico prenatal	14 (7,9 %)	4 (8 %)	0,94	0,81 (0,26-2,54)
Procedencia (AMBA)	119 (50,2 %)	48 (57,8 %)	0,57	1,15 (0,75-1,74)
Puntaje de RACHS-1 $\geq 4$	24 (10,1 %)	11 (13,2 %)	0,61	1,30 (0,61-2,78)
ECMO	6 (2,5 %)	3 (3,6 %)	0,90	1,42 (0,34-5,83)
Mortalidad POP	8 %	8,7 %	0,81	0,77 (0,28-2,15)
Trasplantes cardíacos	3 pacientes	4 pacientes		

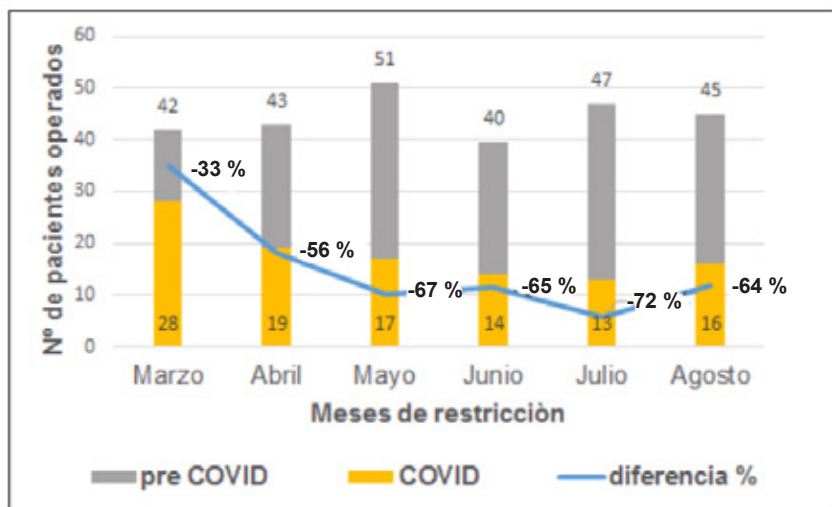
CEC: circulación extracorpórea, RIC: rango intercuartílico, RACHS-1: ajuste de riesgo para cirugía por cardiopatía congénita, por su sigla en inglés, AMBA: Área Metropolitana de Buenos Aires, ECMO: oxigenación de membrana extracorpórea, POP: posoperatoria, IC95 %: intervalo de confianza del 95 %, OR: *odds ratio*.

reducción de turnos quirúrgicos en los 102 días hábiles analizados, se dejaron de operar 183 pacientes. El tiempo necesario para eliminar esta lista de espera, una vez incrementada la capacidad operativa, varía entre 10 y 19 meses, según los diferentes escenarios analizados (Figuras 2 y 3).

### DISCUSIÓN

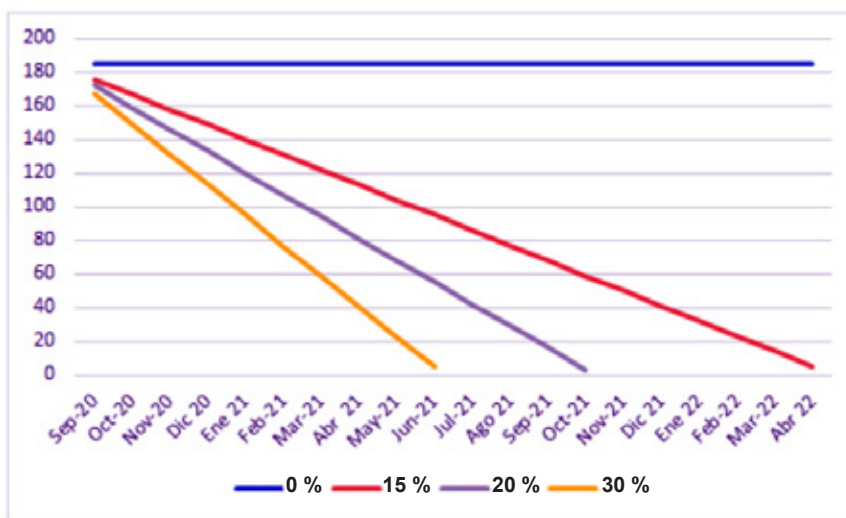
El programa de cirugía cardíaca sufrió una reducción importante desde el inicio de la pandemia. En nuestro país, cada año, aproximadamente 4300 niños requieren una cirugía cardíaca en los primeros años de vida.<sup>6,7</sup> Con el objetivo de mantener la continuidad de las cirugías durante este período de pandemia,

FIGURA 1. Número de pacientes operados por mes: comparación de los períodos preCOVID (2018-2019) y COVID (2020)



Nota: la línea marca la reducción porcentual mensual, el promedio de la reducción en el periodo es del 60 %.

FIGURA 2. Tiempo de resolución de la lista de espera con tres escenarios de incremento de la oferta de turnos (15, 20 y 30 %)



Nota: para esta estimación, se consideró el total de los casos no operados (183) en el período COVID.

se implementaron estrategias de protección para el personal y los pacientes; entre ellas, la cohortización de equipos de trabajo y reducción de la actividad programada para liberar camas de terapia intensiva para pacientes con COVID. A pesar de todos los esfuerzos realizados, la cantidad de pacientes operados se vio reducida en forma significativa, y probablemente la capacidad operativa habitual no se recupere por unos meses. Durante este período se priorizaron: a) pacientes con indicación de cirugía inmediata: recién nacidos, pacientes con cianosis grave, insuficiencia cardíaca; b) pacientes cuya falta de resolución en tiempo oportuno los expondría a un riesgo aumentado;<sup>8</sup> y c) pacientes en lista de espera de trasplante cardíaco. Se suspendieron todas las cirugías de pacientes cuya evolución no se afectaría de manera significativa por la demora quirúrgica. Con estas consideraciones, nuestro programa sufrió una reducción inicial del 60 % durante el período evaluado en relación con el volumen operado en igual período durante la etapa preCOVID. Estos resultados son similares a los de otros centros como citan Polo López y col.,<sup>9</sup> que describen una reducción de 51 % menos de cirugías mayores y 54 % menos de cirugías extracorpóreas. Protopapas y col.,<sup>10</sup> realizaron una encuesta mundial y encontraron que 51 % de los servicios de cirugía cardiovascular consultados disminuyeron más de 50 % su producción.

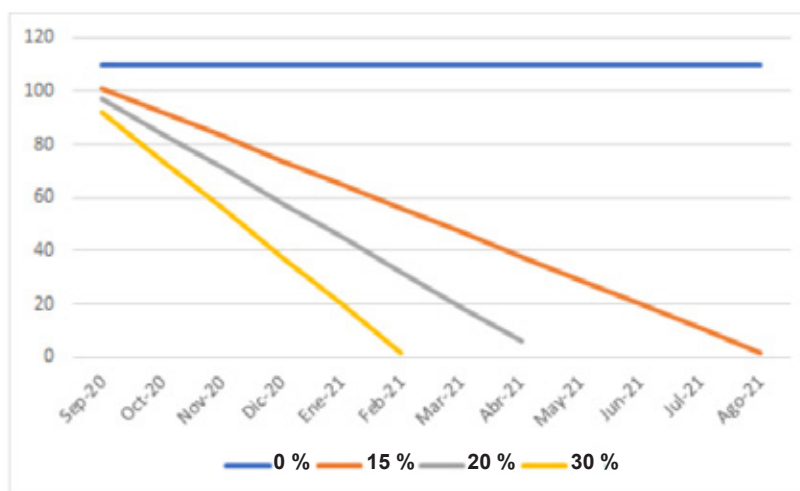
Los días de restricción en nuestro estudio se contaron como días hábiles desde el inicio de las medidas hasta el 31 de agosto de 2020, fecha en la que se retoma parte de la capacidad operativa.

Si bien la estimación del tiempo que demandará recuperar los pacientes no operados es sencilla de estimar, la implementación de estrategias para minimizar el impacto de la demora quirúrgica en pacientes no operados podría ser algo más compleja.

El modelo que utilizamos para estimar la magnitud del problema tiene limitaciones, pero resulta una aproximación útil para analizar diferentes escenarios. El estudio multicéntrico publicado por Protopapas y col., dice que el intervalo de tiempo estimado necesario para recuperar el funcionamiento normal de las restricciones pospandémicas fue de uno a dos meses en el 43 % de los programas y de dos a cuatro meses en el 31 %. Dado que nuestra capacidad operativa ya se encontraba al límite antes de la pandemia, la posibilidad de aumentar el número de turnos quirúrgicos más del 15-20 % es muy improbable. Nuestro modelo arroja así una estimación al menos de 10 a 19 meses para reducir de manera significativa esta nueva lista de espera. Salenger y col.,<sup>5</sup> describen una caída del 54 % en el volumen quirúrgico cardíaco en pacientes adultos; este retraso requeriría un volumen operativo mensual del 216 % al 263 % del valor inicial; en vista de que sería un desafío lograr esto en un mes, predijeron que la cantidad de tiempo necesaria para despejar el atraso variaría de 1 a 8 meses.

A los problemas de disponibilidad de turnos quirúrgicos se le deben sumar otros potenciales cuellos de botella como la disponibilidad de camas de terapia intensiva, camas de sala y

FIGURA 3. Tiempo de resolución de la lista de espera considerando escenarios de incremento de la oferta y disminución de la demanda



Nota: en estos escenarios, al incremento de turnos se le agregó una reducción estimada del 15 % de la demanda por diferentes causas.

turnos para estudios complementarios, como cateterismos, estudios electrofisiológicos, imágenes, entre otros.

Si bien el objetivo del trabajo es mostrar un aspecto de los efectos de la pandemia, probablemente se requerirá esfuerzos extraordinarios para recuperar la actividad en relación con la era preCOVID.

Las limitaciones se relacionan con un estudio retrospectivo y con la aplicación de un modelo matemático en el que solo se hace una estimación teórica de los pacientes no operados, y no se evaluaron otros riesgos como oportunidad quirúrgica perdida en grupos de pacientes de mayor riesgo, seguimiento y estudios no realizados.

## CONCLUSIONES

El programa de cirugía cardiovascular tuvo una reducción del 60 % de su capacidad operativa entre los meses de marzo a agosto en comparación con un período similar preCOVID. El tiempo de resolución de la lista de espera generada por la pandemia puede ser, al menos, 10 a 19 meses, aun con la implementación de estrategias de aumento de la oferta y postergando la resolución de pacientes cuya condición permite diferir la cirugía. ■

## REFERENCIAS

1. Hospital Garrahan. Licencias extraordinarias en el marco de las medidas adoptadas por el gobierno nacional. Intranet, noticias internas. 2020.
2. Althabe M, Rodríguez R, Balestrini M, Charroqui A, et al. Morbilidad en cirugía de cardiopatía congénita en un hospital público en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(1):e14-8.
3. Magliola R, Laura JP, Capelli H. Situación actual de los niños con cardiopatía congénita en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2000; 98(2):130-3.
4. Jenkins KJ. Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2004; 7(1):180-4.
5. Salenger R, Etchill EW, Ad N, Matthew T, et al. The Surge after the Surge: Cardiac Surgery post-COVID-19. *Ann Thorac Surg*. 2020; 110(6):2020-5.
6. Villa A, Olivetti E, Capelli H. Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas: diseño, implementación y resultados a mediano plazo. *Rev Argent Salud Publica*. 2015; 6(24):39-42.
7. Magliola RH, Althabe M, Moreno G, Lenz A, et al. Cardiopatías congénitas: Resultados quirúrgicos en un hospital público en Argentina. *Arch Cardiol Mex*. 2011; 81(3):178-82.
8. Stephens EH, Dearani JA, Guleserian KJ, Overman D, et al. COVID-19: Crisis Management in Congenital Heart Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2020; 110(2):701-6.
9. Polo López L, Centella Hernández T, González Calle A, Bautista Hernández V, et al. Cirugía de cardiopatías congénitas en España durante el estado de alarma por COVID-19. *Cir Cardiovasc*. 2020; 27(4):137-41.
10. Protopapas E, Lo Rito M, Vida V, Sarris G, et al. Early Impact of the COVID-19 Pandemic on Congenital Heart Surgery Programs Across the World: Assessment by a Global Multi-Societal Consortium. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2020; 11(6):689-96.

# Simulación de intubación pediátrica con videolaringoscopio de bajo costo en contexto de pandemia por COVID-19

*Simulation of pediatric intubation using a low-cost videolaryngoscope in the setting of the COVID-19 pandemic*

Dr. Daniel Rufach<sup>a</sup>, Dra. Silvia Santos<sup>b</sup> y Dr. Marcelo Terebiznik<sup>a</sup>

- a. Hospital Interzonal de Agudos "Eva Perón", San Martín, provincia de Buenos Aires, Argentina.
- b. Hospital General de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Daniel Rufach: jrufach@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-9-2020

Aceptado: 1-2-2021

## RESUMEN

En pacientes con infección por SARS-CoV-2 la intubación endotraqueal es un procedimiento con riesgo elevado de contagio. La videolaringoscopia complementa la protección del profesional, pero los videolaringoscopios comerciales son caros y no siempre están disponibles en las terapias intensivas pediátricas argentinas. El objetivo fue describir la práctica de intubación en un modelo de cabeza de simulación de lactante con un videolaringoscopio artesanal de bajo costo.

Quince pediatras sin experiencia previa con el dispositivo participaron de una práctica de intubación en una cabeza de simulación con un videolaringoscopio artesanal. El tiempo promedio del primer intento fue de 116,4 segundos (intervalo de confianza del 95 % [IC95 %]: 84,8-148,0) y, el del siguiente



fue de 44,2 segundos (IC95 %: 27,7–60,6). El tiempo disminuyó de forma significativa en el segundo intento ( $p : 0,0001$ ).

El dispositivo permitió la intubación exitosa en todos los intentos acortando la duración del procedimiento en la segunda práctica.

**Palabras clave:** videolaringoscopia, intubación endotraqueal, simulación, COVID-19.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.270>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.270>

**Cómo citar:** Rufach D, Santos S, Terebiznik M. Simulación de intubación pediátrica con videolaringoscopia de bajo costo en contexto de pandemia por COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):270-273.

## INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) es un virus de alta contagiosidad que expone a los profesionales de la salud al riesgo de infección.<sup>1</sup> Uno de los procedimientos que conlleva mayor riesgo de contagio es la intubación endotraqueal.<sup>2</sup> Los expertos recomiendan el uso de equipo de protección máximo para protegerse de la aerosolización, además de la utilización de secuencia de intubación rápida,<sup>3</sup> la videolaringoscopia y la práctica con simulación.<sup>4-6</sup>

La videolaringoscopia es una tecnología estándar para el manejo difícil de la vía aérea en niños.<sup>7</sup> Su uso se ha incrementado en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) aunque, en comparación con la laringoscopia tradicional, su uso es muy poco frecuente (89,5 % versus 10,5 %).<sup>8</sup> Es una herramienta útil para la enseñanza de la habilidad de intubación, permite guiar el aprendizaje mediante la visualización en un monitor, y es relevante para la calidad de atención y seguridad de los pacientes y para la formación de intensivistas que deben adquirir destreza en el manejo de la vía aérea.

Los videolaringoscopios de uso comercial son caros, con un valor promedio en la Argentina de 370 000 pesos, por lo que no están disponibles en todas las UCIP del país. Distintos autores proponen experiencias con videolaringoscopios artesanales de bajo costo.<sup>9-11</sup>

## OBJETIVOS

Describir la práctica de un grupo de pediatras en la intubación de una cabeza de simulación de lactante con un videolaringoscopia artesanal de bajo costo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y observacional.

Durante junio de 2020, médicos pediatras participaron de una práctica de intubación en un simulador de paciente cabeza de lactante marca Laerdal® con un videolaringoscopia artesanal en la UCIP del Hospital Interzonal General de Agudos “Eva Perón” en la provincia de Buenos Aires. Participaron los médicos que concurren al servicio de lunes a viernes, ninguno de ellos con experiencia previa con el modelo de simulación. Realizaron una capacitación previa con una clase teórica y un video tutorial realizado por los autores para familiarizarse con el dispositivo.<sup>12</sup> La simulación se desarrolló con una cámara endoscópica de 7 mm y seis diodos emisores de luz (LED) para Android® de dos metros de largo ensamblada a una rama recta N.º 1 de un laringoscopia Miller®. Las imágenes de la intubación fueron recogidas en un teléfono celular con sistema operativo Android 10® con un programa específico para el endoscopio (AN98®) (Figura 1). Se utilizó un tubo endotraqueal N.º 3,5. La simulación se realizó con un cubo acrílico, que se utiliza como barrera de protección en la práctica asistencial durante la intubación de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19).

Como medidas de resultado se utilizaron el tiempo de duración y el éxito del procedimiento. Se compararon las medias de los dos grupos mediante una prueba *t*, y se consideró un valor de  $p < 0,05$  con significación estadística. La medición del tiempo utilizado para el procedimiento se llevó a cabo con el cronómetro de un teléfono celular desde el momento en que el operador introdujo el videolaringoscopia en la boca del simulador hasta que se constató el ingreso del tubo endotraqueal en la laringe. Se definió como éxito del procedimiento a la confirmación de la expansión de los pulmones del simulador con el bolseo. Los operadores realizaron la práctica luego de firmar el consentimiento informado.

## RESULTADOS

Realizaron el procedimiento de simulación 18 médicos. Se analizaron los datos de 15 de ellos, dado que en tres no se midieron los tiempos. Siete (47 %) eran del equipo de terapeutas intensivistas, seis (40 %) eran residentes de pediatría y dos (13 %) eran residentes de cuidados intensivos pediátricos. Se efectuaron, en total, 33 intentos, todos exitosos (Tabla 1).

Los operadores llevaron a cabo su primera intubación en un tiempo promedio de 116,4 segundos (IC95 %: 84,8-148,0 [43-230]).



El tiempo promedio del segundo intento fue 44,2 segundos (IC95 % 27,74-60,66 [16-111]). Al comparar el primero y el segundo intento de intubación, el tiempo disminuyó de forma significativa ( $p = 0,0001$ ).

## DISCUSIÓN

En el contexto de pandemia por COVID-19, los equipos de salud necesitan adquirir habilidades para llevar a cabo la labor cotidiana. Una habilidad técnica que requiere especial atención es la intubación de un paciente con sospecha o confirmación de COVID-19. Las guías elaboradas por diferentes sociedades de anestesia recomiendan la simulación para familiarizarse con los procesos planificados y reconocer dificultades no identificadas. Uno de los focos de aprendizaje es el de la protección del equipo de salud con dispositivos tecnológicos nuevos que requieren de cierta experticia como los videolaringoscopios.<sup>13</sup>

La ventaja de la videolaringoscopia radica en que aumenta la distancia entre la boca del paciente y la del operador.<sup>14</sup>

En un escenario de simulación, Begley y cols. midieron el tiempo utilizado por anestesistas para realizar una intubación endotraqueal con videolaringoscopia y cubo acrílico. Los operadores habían tenido un proceso de cinco minutos de instrucción previa y dos intentos de intubación antes de comenzar la simulación. La intubación con cubo duró 82,1 segundos (IC95 %: 45,1-98,3 [30,8-180,0]) versus 42,9 segundos (IC95 %: 32,9-46,9 [30,9-57,6]) sin cubo ( $p = 0,002$ ).<sup>15</sup>

En la simulación descrita en este trabajo, realizada con el videolaringoscopio de bajo costo, se midieron los tiempos de los dos primeros intentos. La media de intubación para el primer intento se alargó 34,3 segundos en comparación con el trabajo de Begley con videolaringoscopios comerciales; sin embargo, la duración del segundo intento, fue menos de la mitad del tiempo empleado en el primer intento.

El dispositivo permitió concretar la intubación de forma exitosa en todos los intentos, con acortamiento de la duración del procedimiento luego de una segunda práctica.

FIGURA 1. Videolaringoscopio de bajo costo



TABLA 1. Profesionales que participaron de la simulación

Profesionales	Intentos	
7 terapeutas pediátricos	7 terapeutas: 2 intentos cada uno	14 intentos
6 residentes de pediatría	4 residentes: 2 intentos cada uno	8 intentos
	2 residentes: 3 intentos cada uno	6 intentos
2 residentes de terapia intensiva	1 residente: 2 intentos	2 intentos
	1 residente: 3 intentos	3 intentos
Total	15 profesionales	33 intentos

Esta experiencia pone la atención en una tecnología de alto costo de uso frecuente en países de ingresos altos y de escasa disponibilidad en economías como la de Argentina. El videolaringoscopio artesanal aparece como una alternativa a ese problema: su costo es más bajo (1900 pesos argentinos) y se puede reutilizar.

La cámara endoscópica se puede ensamblar a ramas de laringoscopios rectos o curvos. Su higiene es similar a la de cualquier laringoscopio convencional.

Se describe aquí una simulación que permitió a los pediatras familiarizarse con una tecnología nueva, que podría tener algún papel en la protección del equipo de salud y en la seguridad de los pacientes.

No se puede trasladar esta experiencia a una recomendación sobre el uso del dispositivo dado que aún no se ha probado su eficacia en el ámbito clínico pediátrico.

Se requiere investigación que aporte evidencia que responda a estos interrogantes. ■

## REFERENCIAS

1. The Lancet. COVID-19: Protecting health-care workers. *Lancet*. 2020;395(10228):922.
2. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, et al. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797.
3. Zuo MZ, Huang YG, Ma WH, Xue ZG, et al. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically ill Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Chin Med Sci J*. 2020;35(2):105-9.
4. Orser BA. Recommendations for Endotracheal Intubation of COVID-19 Patients. *Anesth Analg*. 2020;130(5):1109-10.
5. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, et al. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2020;75(6):785-99.
6. Matava CT, Kovatsis PG, Lee JK, Castro P, et al. Pediatric Airway Management in COVID-19 Patients: Consensus Guidelines from the Society for Pediatric Anesthesia's Pediatric Difficult Intubation Collaborative and the Canadian Pediatric Anesthesia Society. *Anesth Analg*. 2020;131(1):61-73.
7. Balaban O, Tobias JD. Videolaryngoscopy in Neonates, Infants, and Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(5):477-85.
8. Grunwell JR, Kamat PP, Miksa M, Krishna A, et al. Trend and Outcomes of Video Laryngoscope Use Across PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(8):741-9.
9. Grünberg G. Intubación nasotraqueal con "videolaringoscopio artesanal" en paciente con vía aérea dificultosa prevista. *Anest Analg Reanim*. 2012;25(2):55-60.
10. De Freitas J, Moreno J, Silva M. Prototipo de videolaringoscopio: Wi-Mac-Multivision. *Rev Chil Anest* 2020;49(2):262-70.
11. Karippacheril JG, Umesh G, Ramkumar V. Inexpensive video-laryngoscopy guided intubation using a personal computer: Initial experience of a novel technique. *J Clin Monit Comput*. 2014;28(3):261-4.
12. Simulación de Videolaringoscopia en lactante con COVID 19. [Consulta: 26 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=7eAC6R17GuQ>
13. Saito T, Taguchi A, Asai T. Videolaryngoscopy for tracheal intubation in patients with COVID-19. *Br J Anaesth*. 2020;125(3):e284-6.
14. Hall D, Steel A, Heij R, Eley A, et al. Videolaryngoscopy increases 'mouth-to-mouth' distance compared with direct laryngoscopy. *Anaesthesia*. 2020;75(6):822-3.
15. Begley JL, Lavery KE, Nickson CP, Brewster DJ. The aerosol box for intubation in coronavirus disease 2019 patients: an in-situ simulation crossover study. *Anaesthesia*. 2020;75(8):1014-21.

## ¿Es el electrocardiograma correctamente interpretado por médicos residentes de Pediatría? Experiencia previa y posterior a una intervención educativa en un hospital universitario

*Are electrocardiograms correctly interpreted by pediatric residents? Experience before and after an educational intervention in a teaching hospital*

Dra. Georgina Bergero<sup>a</sup>, Dra. Melina J. Saavedra<sup>b</sup>, Dra. Marina Guglielmino<sup>a</sup>, Dra. Amanda R. Soto Pérez<sup>a</sup>, Dr. Julián Llera<sup>a</sup> y Dr. Julio Busaniche<sup>a</sup>

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

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-10-2020

Aceptado: 17-12-2020

Correspondencia:

Dra. Georgina Bergero: [bergerogeorgina@gmail.com](mailto:bergerogeorgina@gmail.com)

**RESUMEN**

La incidencia del paro cardíaco pediátrico es desconocida; sus principales etiologías son cardiopatías congénitas, miocardiopatías y arritmias ventriculares. El electrocardiograma es un método diagnóstico que podría detectarlas precozmente y disminuir la morbimortalidad.

El objetivo del estudio fue describir las habilidades de residentes de Pediatría para reconocer si un electrocardiograma era normal o anormal y realizar un diagnóstico electrocardiográfico preciso, antes y después de una intervención educativa. Participaron médicos residentes de primer año de Pediatría. Se tomó una evaluación con 12 trazados de electrocardiogramas, antes y después de un módulo educativo, y se compararon los puntajes mediante la prueba de "t" para datos pareados.

No se halló diferencia entre ambas evaluaciones para la interpretación de electrocardiogramas como normales o anormales ( $p: 0,42$ ). Sin embargo, hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los diagnósticos de certeza ( $p < 0,002$ ). Los diagnósticos de certeza electrocardiográficos mejoraron luego de implementar un módulo educacional.

**Palabras clave:** educación médica, aprendizaje, cardiología, electrofisiología cardíaca.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.273>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.273>

**Cómo citar:** Bergero G, Saavedra MJ, Guglielmino M, Soto Pérez AR, et al. ¿Es el electrocardiograma correctamente interpretado por médicos residentes de Pediatría? Experiencia previa y posterior a una intervención educacional en un hospital universitario. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):273-276.

**INTRODUCCIÓN**

El electrocardiograma es uno de los estudios diagnósticos más utilizados, ya que, a través del análisis de la actividad eléctrica cardíaca, es posible detectar múltiples patologías, que incluyen algunas que pueden poner en riesgo la vida.<sup>1</sup> El paro cardíaco en pediatría es causante de más de 2000 muertes por año en Estados Unidos.<sup>2</sup> Se desconoce su incidencia a nivel mundial. Las principales causas, a diferencia de la población adulta, son el resultado final de la insuficiencia respiratoria progresiva o el *shock*. Las etiologías más frecuentes de paro cardíaco de origen primario son cardiopatías congénitas, miocardiopatías y arritmias ventriculares.<sup>3</sup> En algunos casos, el hallazgo precoz de alteraciones en el electrocardiograma podría permitir establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno y, así, disminuir su morbimortalidad.

Estudios recientes describen que la interpretación del electrocardiograma es limitada tanto en médicos como en estudiantes de Medicina.<sup>4-9</sup> Además, múltiples programas de residencias no cuentan con entrenamiento formal en dicha habilidad.<sup>5</sup>

Los pediatras son, frecuentemente, los primeros agentes de salud en evaluar a un niño con posible patología cardíaca. Es de vital importancia que el profesional cuente con la capacidad de interpretar electrocardiogramas.<sup>4</sup>

En la Argentina, no existen publicaciones que aborden esta problemática. El objetivo del estudio fue describir las habilidades de residentes de Pediatría para reconocer si un electrocardiograma era normal o anormal y para realizar un diagnóstico preciso, antes y después de una intervención educativa.

**POBLACIÓN Y MÉTODOS**

Estudio cuasiexperimental de tipo antes y después. Desarrollado entre agosto y septiembre de 2019 en el Departamento de Pediatría en un hospital general universitario donde se realizan, aproximadamente, 128 000 consultas pediátricas anuales.

La participación del estudio fue de carácter voluntario. Se invitó a participar a médicos residentes de primer año de Pediatría. Se realizó el proceso de consentimiento informado oral a los que aceptaron participar.

Se tomaron dos exámenes, denominados pretest y postest. El módulo educacional se dictó 30 días antes del postest. Los exámenes contenían 12 trazados de electrocardiogramas seleccionados por una médica cardióloga infantil, los cuales eran representativos de la práctica pediátrica por su frecuencia de aparición o por su gravedad. Incluían 4 trazados normales o variantes de la normalidad y 8 anormales (*Tabla 1*). Los electrocardiogramas fueron adquiridos en nuestra Institución y constaban de 12 derivaciones (véase el *Anexo* en formato electrónico).

El nombre y la edad de los pacientes fueron suprimidos. Los exámenes fueron presenciales, con una duración de 60 minutos. Se evaluó la capacidad de discriminar entre resultado normal, variante de la normalidad o anormal a través de la selección de estas opciones, y se colocó un sitio de texto libre para detallar el diagnóstico en caso de identificarlo.

El módulo educacional fue dictado por una médica cardióloga infantil en forma presencial con presentación de diapositivas y tiempo destinado a preguntas. Su duración fue de 70 minutos e incluyó la colocación de electrodos, la confección del sistema hexaxial de Bailey y el análisis de ritmo cardíaco, frecuencia cardíaca, conducción auriculoventricular, características de la ondas, segmentos e intervalos, determinación del eje

eléctrico y QTc. Se analizaron electrocardiogramas normales y patológicos, que incluían los diagnósticos contemplados en el examen, que utilizaba diferentes trazados.

Se excluyeron los residentes que no completaron ambos test y los que no asistieron al módulo educacional. Los resultados correctos no fueron revelados durante el estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra Institución.

### Análisis estadístico

Se determinaron dos puntajes: el primero contempló si el electrocardiograma fue reconocido como normal o anormal, y el segundo, si el diagnóstico escrito en el texto libre fue correcto o incorrecto. Se definió como diagnóstico incorrecto cuando el texto libre fue dejado en blanco o incompleto. Ambos puntajes se expresaron en porcentaje de respuestas correctas por participante, y el mayor porcentaje correspondió a la mayor cantidad de aciertos.

Las variables categóricas se expresaron en número absoluto y frecuencia, y las variables continuas, en media y desvío estándar (DE) con intervalo de confianza del 95 % o mediana y rango intercuartílico según la distribución observada. Se compararon los puntajes mediante la prueba de "t" para datos pareados. Se consideró significancia estadística un valor de  $p < 0,05$ . Se utilizó el *software* STATA 13.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio, 14 médicos

residentes de primer año formaban parte de la residencia de Pediatría y aceptaron participar. Sin embargo, 2 fueron excluidos por no concurrir al módulo educacional o no haber realizado el postest. Doce residentes (el 86 %) fueron enrolados.

Se analizó la interpretación correcta de trazados electrocardiográficos como normales o variantes de la normalidad y anormales, sin hallarse diferencia significativa ( $p = 0,42$ ) entre la media pretest del 78,4 % (DE: 13) y postest del 81,3 % (DE: 6,2). Sin embargo, nuestro estudio mostró una mejoría estadísticamente significativa en cuanto al reconocimiento de los diagnósticos de certeza ( $p < 0,002$ ) entre la media pretest del 22,2 % (DE: 14,8) y postest del 36,1 % (DE: 21,1) (Tabla 2).

TABLA 1. Electrocardiogramas seleccionados para los exámenes

Electrocardiogramas normales	
	Electrocardiograma normal
	Taquicardia sinusal
	Bradicardia sinusal
	Arritmia sinusal
Electrocardiogramas anormales	
	Hipertrofia ventricular izquierda
	Intervalo Qtc prolongado
	Síndrome de Wolff-Parkinson-White
	Taquicardia ventricular
	Bloqueo completo de rama derecha
	Aleteo auricular
	Extrasístoles ventriculares
	Bloqueo auriculoventricular de 2.º grado

TABLA 2. Porcentaje de respuestas correctas de los residentes pre- y postest

Residente de 1.º año	Normal/anormal		Diagnóstico	
	Pretest (%)	Postest (%)	Pretest (%)	Postest (%)
1	66,6	83,3	33,3	50
2	91,6	91,6	16,6	33,3
3	91,6	91,6	33,3	25
4	91,6	75	16,6	25
5	58,3	75	25	50
6	75	75	16,6	16,6
7	66,6	83,3	8,3	8,3
8	75	75	33,3	58,3
9	75	75	16,6	16,6
10	66,6	83,3	25	50
11	100	83,3	50	75
12	83,3	83,3	58,3	58,3
Media (DE)	78,4 (13,0)	81,2 (6,2)	22,2 (14,8)	36,1 (21,1)
Valor de p	0,42		0,002	
Intervalo de confianza del 95 %	[-4,7-10,4]		[5,9-21,8]	

DE: desvío estándar.



## DISCUSIÓN

Nuestro estudio mostró que la implementación de un módulo educacional en un grupo de residentes de primer año de Pediatría destinado al análisis e identificación de electrocardiogramas pediátricos mejoraba significativamente su habilidad para arribar al diagnóstico correcto. En la bibliografía, un reciente metaanálisis concluyó que la habilidad en la interpretación de electrocardiogramas en ausencia de entrenamiento era baja y que mejoraba luego de intervenciones educativas. En las distintas poblaciones, se observó que, luego del entrenamiento, la mejoría obtenida era menor que la esperada.<sup>9</sup>

Conforme con el estudio de Khanna *et al.*, se mostró una diferencia estadísticamente significativa en la interpretación del diagnóstico de certeza con un aumento del 14 % luego de la intervención educacional. Sin embargo, en nuestra cohorte, no se hallaron diferencias en cuanto a la capacidad de reconocer si un electrocardiograma era normal o anormal. Este hallazgo podría deberse a que, en nuestra población, el porcentaje de respuestas correctas en el pretest (del 78,4 %) fue ampliamente superior comparado con el estudio citado (del 35,2 %).<sup>2</sup>

En la publicación de Escudero *et al.*, obtuvieron resultados similares en cuanto a la identificación correcta del electrocardiograma como normal o anormal, con menor precisión para reconocer el diagnóstico correcto.<sup>4</sup> Nuestra población presentó puntajes menores que los publicados en lo que respecta al reconocimiento del diagnóstico de certeza.<sup>6,7</sup> Esto podría corresponderse con que el entrenamiento en las universidades se basaba en la interpretación del electrocardiograma adulto.

La mayor dificultad que tuvo nuestra población fue reconocer diagnósticos como intervalo Qt prolongado, síndrome de Wolff-Parkinson-White, bloqueo auriculoventricular y bloqueo completo de rama derecha, en coincidencia con estudios publicados.<sup>2,4,6</sup> Sin embargo, la mayor parte de nuestra población logró identificar los electrocardiogramas como anormales, por lo que, en la práctica clínica, hubiese provocado la consulta pertinente con médicos más experimentados.

En la publicación de Crocetti *et al.*, el mejor predictor para la interpretación del electrocardiograma fue una rotación en Cardiología.<sup>8</sup> En nuestro programa de residencia, actualmente, no existe una rotación formal en Cardiología.

A pesar de que la interpretación de electrocardiogramas es una tarea compleja incluso para especialistas en cardiología, es de suma importancia que los residentes de Pediatría los interpreten correctamente y que reconozcan entidades que requieran una conducta médica o la

derivación al especialista. A partir de este estudio, se considera relevante la implementación anual de un módulo educacional de electrocardiograma en nuestro programa de residencia y el seguimiento durante los años subsiguientes con el objetivo de evaluar la progresión en la adquisición de estas habilidades.

## Limitaciones

Se realizó en un centro y el tamaño de la muestra fue pequeño. Incluyó a médicos de primer año residentes de Pediatría, lo que podría resultar en un sesgo de selección.

En cuanto a la metodología, con el objetivo de cuidar la privacidad de los pacientes, se eliminó su edad de los electrocardiogramas, lo que resultó en una dificultad para su correcta interpretación. Además, se debió aclarar que, en caso de encontrar más de una anomalía, se consignara la más significativa, ya que, por ejemplo, en el electrocardiograma con bloqueo auriculoventricular de segundo grado, algunos residentes respondieron bloqueo incompleto de rama derecha, lo cual no correspondía a la alteración principal. Finalmente, el postest se realizó 30 días después de la intervención, por lo que no se evaluó la capacidad de retener la información a largo plazo.

## CONCLUSIÓN

Nuestra cohorte de residentes presentó buen desempeño al reconocer si un electrocardiograma era normal o anormal. El arribo al diagnóstico de certeza mejoró luego de un módulo educacional. Sin embargo, es necesario implementar más instancias de entrenamiento para alcanzar mejores niveles de precisión diagnóstica. ■

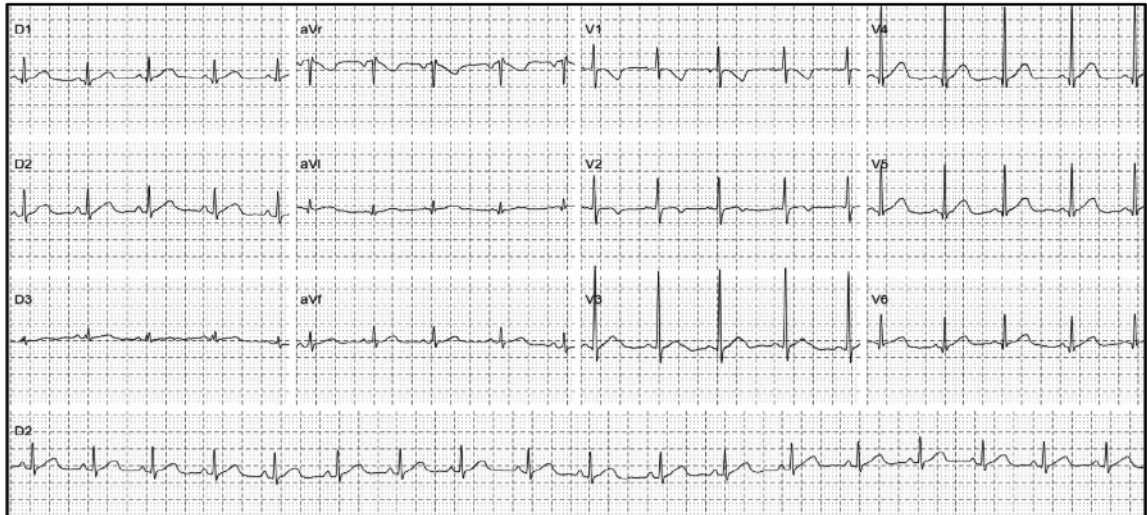
## REFERENCIAS

1. Rolskov Bojsen S, Räder SBEW, Holst AG, Kayser L, et al. The acquisition and retention of ECG interpretation skills after a standardized web-based ECG tutorial-a randomised study. *BMC Med Educ.* 2015;15:36.
2. Khanna S, Iyer VR, Vetter VL. Can Pediatric Practitioners Correctly Interpret Electrocardiograms? *J Pediatr.* 2019;206:113-8.
3. Sherwin ED, Berul CI. Sudden Cardiac Death in Children and Adolescents. *Card Electrophysiol Clin.* 2017;9(4):569-79.
4. Escudero CA, Sanatani S, Wong KK, Templeton CG. Electrocardiogram interpretation by Canadian general paediatricians: Examining practice, accuracy and confidence. *Paediatr Child Health.* 2014;19(2):77-83.
5. Jheeta JS, Narayan O, Krasemann T. Accuracy in interpreting the paediatric ECG: UK-wide study and the need for improvement. *Arch Dis Child.* 2014;99(7):646-8.
6. Snyder CS, Bricker JT, Fenrich AL, Friedman RA, et al. Can pediatric residents interpret electrocardiograms? *Pediatr Cardiol.* 2005;26(4):396-9.
7. De Jager J, Wallis L, Maritz D. ECG interpretation skills of South African emergency medicine residents. *Int J Emerg Med.* 2010;3(4):309-14.
8. Crocetti M, Thompson R. Electrocardiogram interpretation skills in pediatric residents. *Ann Pediatr Cardiol.* 2010;3(1):3-7.
9. Cook DA, Oh SY, Pusic MV. Accuracy of Physicians' Electrocardiogram Interpretations: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1-11.



## ANEXO ELECTROCARDIOGRAMAS SELECCIONADOS PARA LOS EXÁMENES

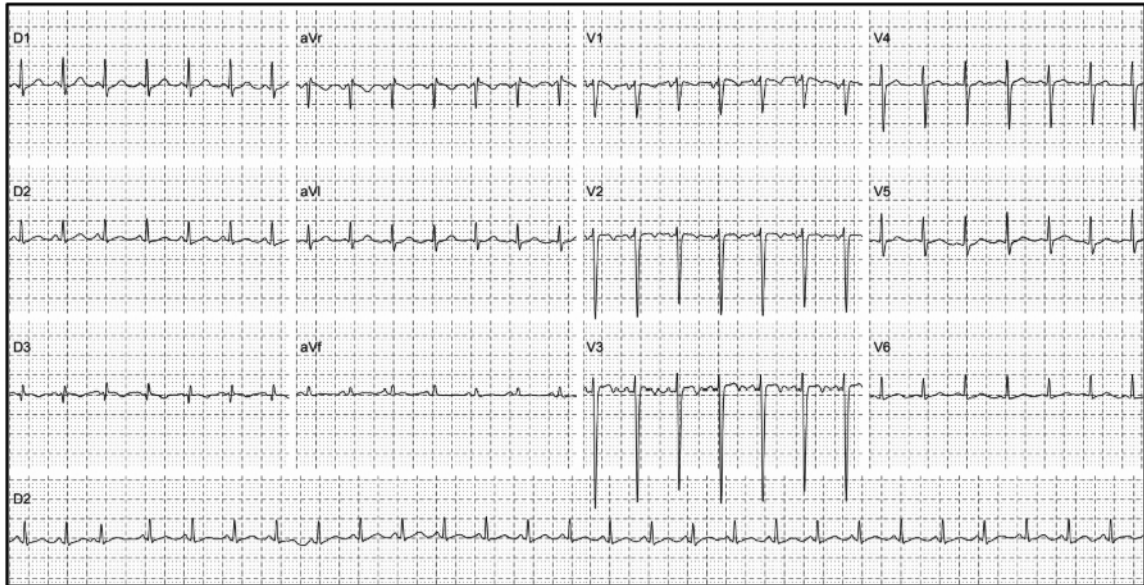
### 1) Trazado normal



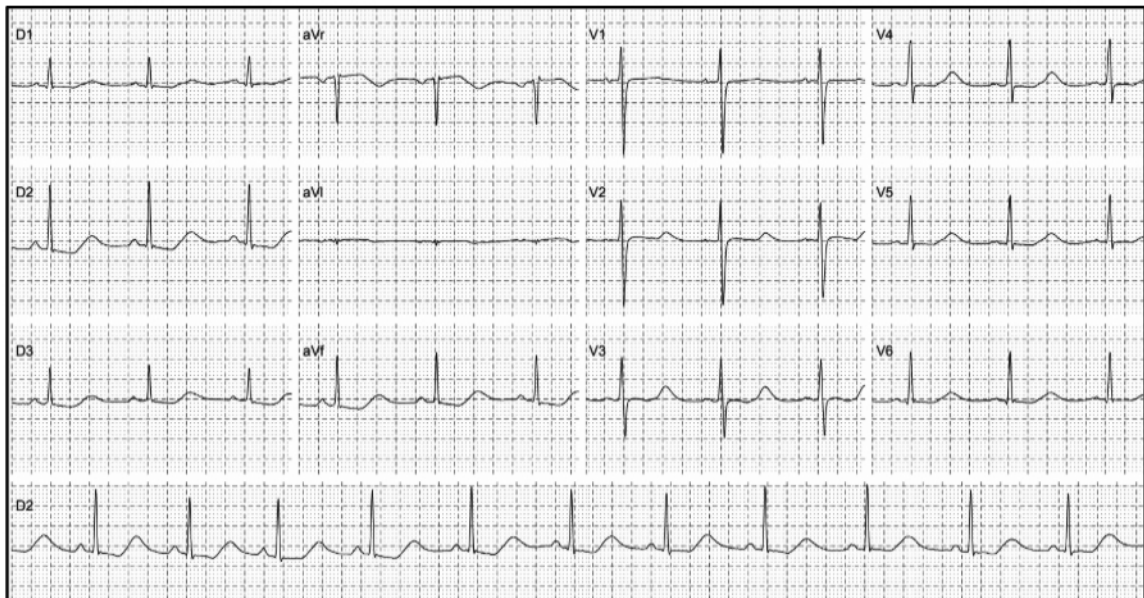
### 2) Hipertrofia ventricular izquierda



3) Taquicardia sinusal

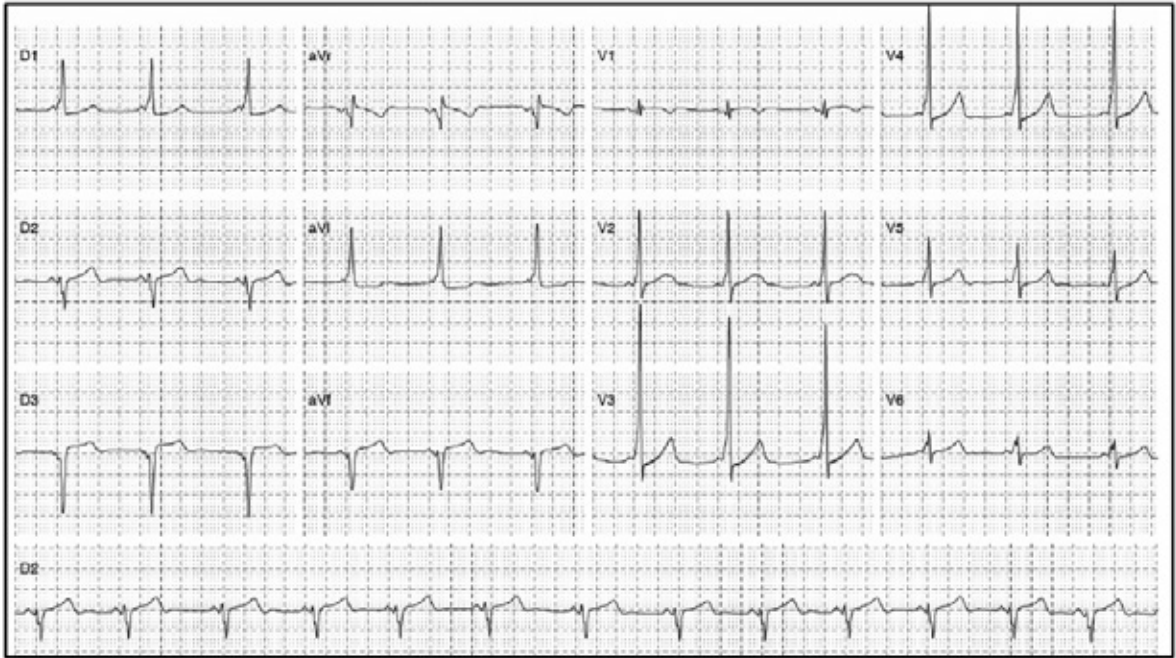


4) Intervalo QTc prolongado

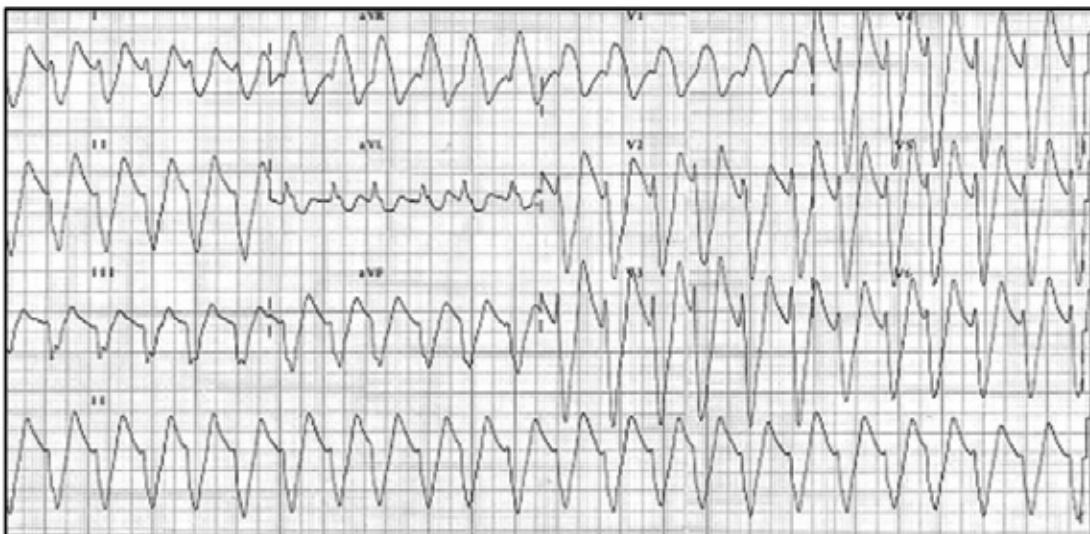




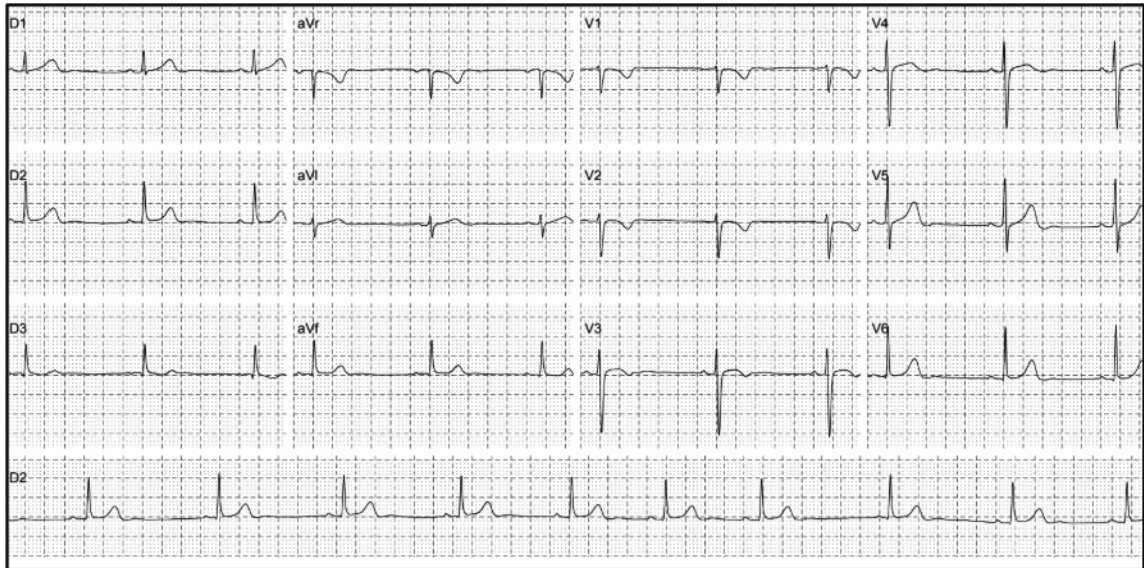
5) Síndrome de Wolff-Parkinson-White



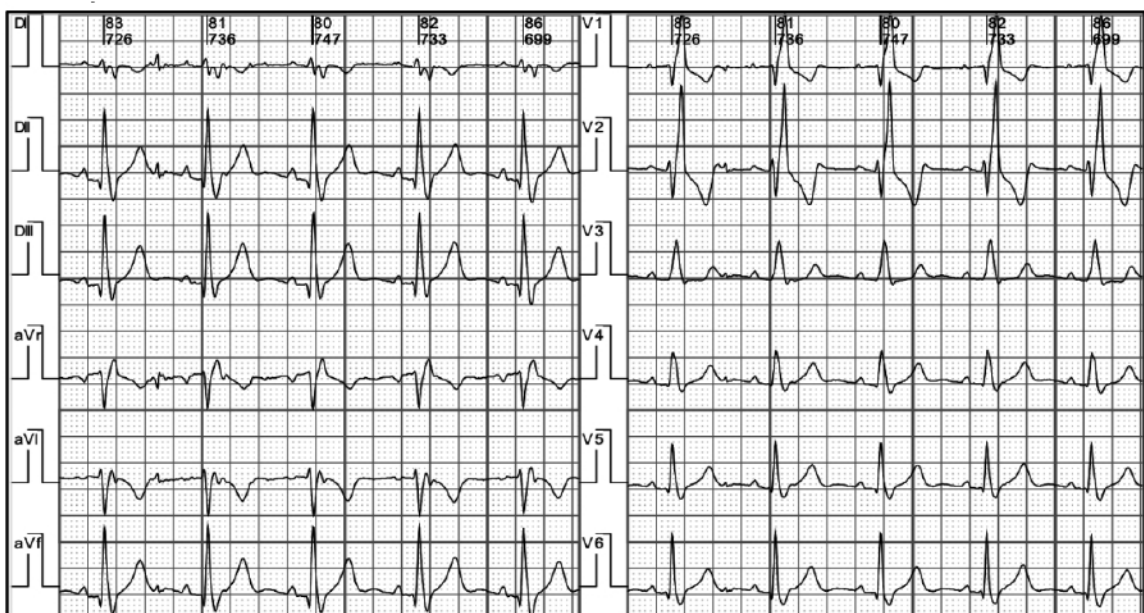
6) Taquicardia ventricular



7) Bradicardia sinusal

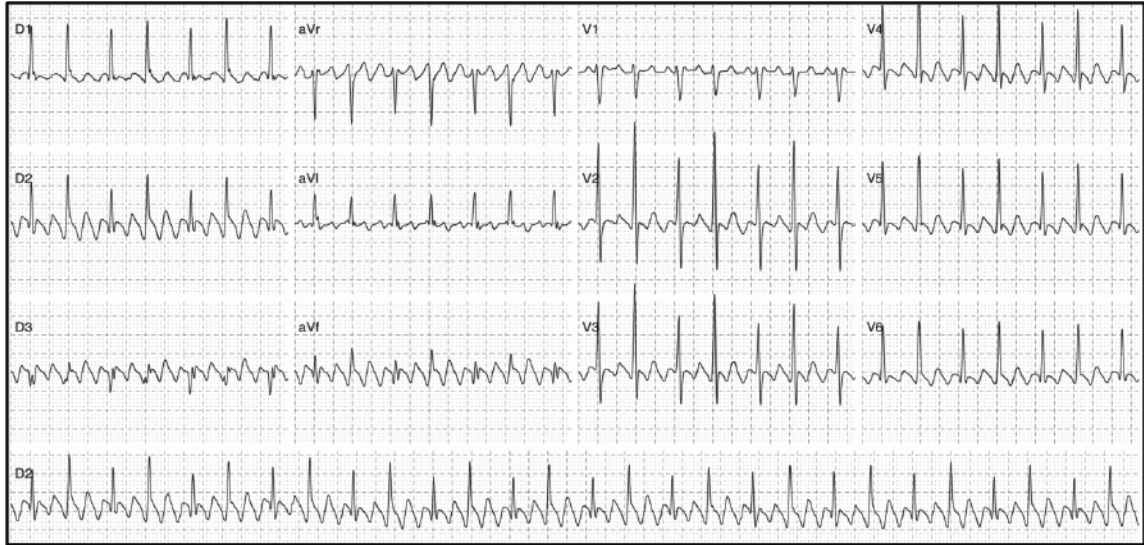


8) Bloqueo completo de rama derecha

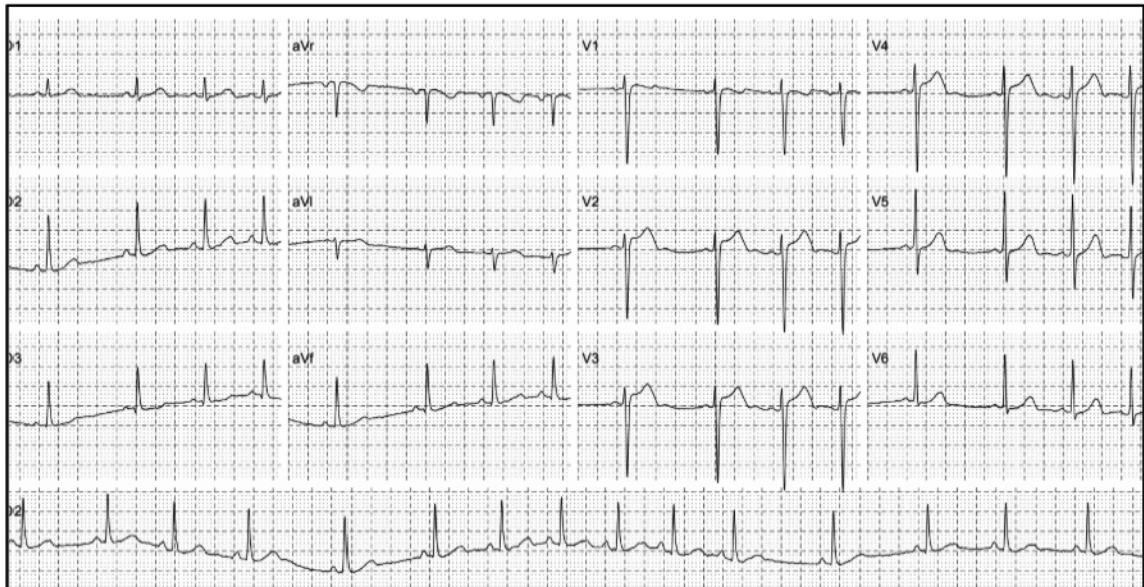




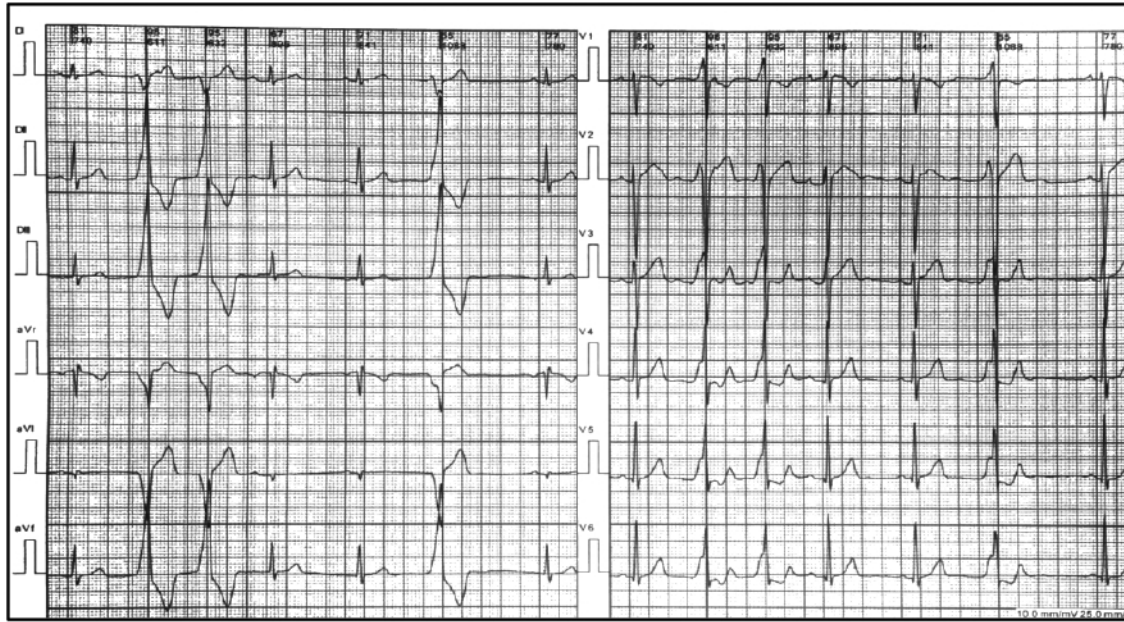
9) Aleteo auricular



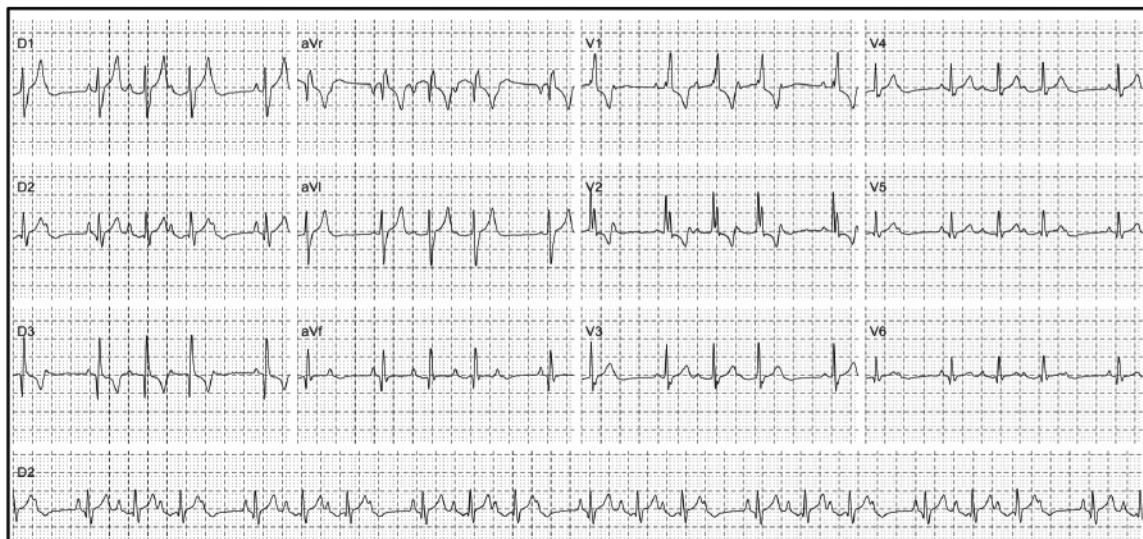
10) Arritmia sinusal respiratoria



11) Extrasístoles ventriculares



12) Bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz 1





# Impact of the COVID-19 pandemic on a pediatric cardiovascular surgery program of a public hospital from Argentina

Ricardo Rodríguez, M.D.<sup>a</sup>, María Althabe, M.D.<sup>a</sup>, Mariela Krynski, M.D.<sup>a</sup>, Mercedes Montonati, M.D.<sup>a</sup>, María L. Pilan, M.D.<sup>a</sup>, Belén Desocio, M.D.<sup>a</sup>, Guillermo Moreno, M.D.<sup>a</sup>, Gladys Salgado, M.D.<sup>b</sup>, Javier Cornelis, M.D.<sup>c</sup> and Miriam Lenz, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Objective.** To describe the impact of the COVID-19 pandemic on a pediatric cardiovascular surgery program and estimate the necessary time to reduce the surgery waiting list.

**Methods.** Retrospective, descriptive study. Surgical outcomes from the pre-COVID-19 period and COVID-19 period were compared. A mathematical model was used to estimate the time necessary to reduce the waiting list.

**Results.** Between March 23<sup>rd</sup> and August 31<sup>st</sup>, 2020, 83 patients underwent surgery, accounting for a 60% reduction compared to the pre-COVID-19 period. Their median age was 6 months (interquartile range [IQR]: 25-75, 1.8 months to 2.9 years;  $p = 0.0023$ ). The time necessary to eliminate the waiting list ranges from 10 to 19 months.

**Conclusions.** There was a 60% reduction in the program. The time required to clear the backlog of cases may range from, at least, 10 to 19 months.

**Key words:** COVID-19; heart surgery procedures; congenital heart disease.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.266>

**To cite:** Rodríguez R, Althabe M, Krynski M, Montonati M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on a pediatric cardiovascular surgery program of a public hospital from Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):266-276.

## INTRODUCTION

Since the onset of the COVID-19 pandemic in Wuhan, which then spread all over the world, different medical departments had to adapt their functional structure based on the needs of every country. Hospital de Pediatría Dr. Prof. Juan P. Garrahan is a tertiary care referral facility in this region, where 750 patients with congenital heart disease are operated on each year.

Argentina implemented one of the longest lockdowns, with the rescheduling of all deferrable diagnostic and therapeutic procedures.<sup>1</sup> The high cost of waiting lists for congenital heart surgery is known<sup>2,3</sup> and not only affects the number of surgeries but also diagnostic and interventional procedures.

The objective of this study was to describe the impact of the COVID-19 pandemic on the cardiovascular surgery program of Hospital de Pediatría Dr. Prof. Juan P. Garrahan, and estimate the time necessary to reduce the waiting list with different scenarios of increased offer of surgical appointments and/or transient decrease in patient demand.

## POPULATION AND METHODS

This was a retrospective, descriptive study. Patients who underwent surgery and recovered at the cardiovascular recovery unit of Hospital Garrahan between March 23<sup>rd</sup> and August 31<sup>st</sup>, 2020 (COVID-19 period) were included and compared to the average of the same period in the last two years (pre-COVID-19 period). The number of surgery patients, age, complexity of the procedure according to the risk adjustment for congenital heart surgery (RACHS-1),<sup>4</sup> place of origin, length of stay, percentage of patients on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), and postoperative mortality within 30 days after surgery were analyzed. The study was approved by the hospital's Associated Direction of Research and Teaching, who considered that it was not necessary to obtain consent. Results were described as median and interquartile range

a. Department of Intensive Care (Intensive Care Unit 35).

b. Department of Cardiology.

c. Department of Cardiovascular Surgery.

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

### E-mail address:

Ricardo Rodríguez, M.D.: ricardo.rodriguez75@gmail.com

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

Received: 9-30-2020

Accepted: 2-23-2021

(IQR: 25-75) or absolute value and percentage, odds ratio (OR), and 95 % confidence interval (95 % CI), as applicable. Comparisons were made using the  $\chi^2$  test for discrete variables and the Wilcoxon test (U test) for continuous variables; a  $p$  value  $< 0.05$  was considered significant. The statistical software package used was Stata 12®.

To estimate the necessary time to catch up with the waiting list resulting from the cases that were not operated during the pandemic, the equation proposed by Salenger R et al. was used.<sup>5</sup>

### Non-operated cases (NOCs)

(pre-COVID-19 surgeries - COVID-19 surgeries)  $\times$  (days of restriction\*)

\* The days of restriction are estimated as the working days since the implementation of measures until the date when full operating capacity was regained.

### Time to clear the backlog of cases (BT)

(1 - COVID-19 surgeries/pre-COVID-19 surgeries)  $\times$  (days of restriction\*)/(a\* - 1)

\* The acceleration factor (a) represents the increase of appointments above the program baseline.

The operating capacity is 13 surgical appointments per week, except in the vacation period, when it decreases to 10 appointments.

The necessary days to catch up with NOCs were estimated, assuming that the program's usual demand will be maintained after the pandemic. Three different increase scenarios were

analyzed: 15 %, 20 %, and 30 % with the same demand. Other three scenarios were also studied, including an estimated 15% reduction in demand due to patients who may have lost their surgical opportunity, were operated on or may have been operated on in a different facility, and those who can delay their surgical repair for more than two years without clinical risks.

## RESULTS

A total of 83 patients underwent surgery in the COVID-19 period, whereas 237 patients were operated on in the pre-COVID-19 period. This accounts for a 60 % reduction in relation to the average of the previous two years in the same period (Figure 1). The median age of patients in the COVID-19 period was 6 months (IQR: 25-75, 1.8 mo-2.9 y) versus a median age of 16 months in the pre-COVID-19 period (IQR: 3 mo-6.2 y);  $p = 0.0023$ . A total of 14 % of patients underwent a highly complex surgery as measured by a RACHS score  $\geq 4$ . The results of the surgery were similar in both periods.

The analyzed variables and their statistical significance are described in Table 1. Due to the reduction in surgical appointments in the analyzed 102 working days, 183 patients were not operated on. Once the operating capacity increases, the necessary time to eliminate this waiting list ranges from 10 to 19 months, according to the different scenarios analyzed (Figures 2 and 3).

TABLE 1. Characteristics of the population comparing the pre-COVID-19 and COVID-19 periods

	Pre-COVID-19 period (N = 237)	COVID-19 period (N = 83)	$p$ value	OR (95 % CI)
Surgeries with ECC	210 (88.6 %)	75 (90.3 %)	0.98	1.01 (0.70-1.46)
Age (median, IQR: 25-75)	16 mo (3 mo-6.2 y)	6 mo (1.8 mo-2.9 y)	0.0023	NA
Length of stay (days) (median, IQR: 25-75)	5.5 (3-11)	6 (4-15)	0.65	NA
Newborn infants	28 (11.8 %)	14 (16.8 %)	0.40	1.42 (0.71-2.84)
Antenatal diagnosis	14 (7.9 %)	4 (8 %)	0.94	0.81 (0.26-2.54)
Place of origin (AMBA)	119 (50.2 %)	48 (57.8 %)	0.57	1.15 (0.75-1.74)
RACHS-1 score $\geq 4$	24 (10.1 %)	11 (13.2 %)	0.61	1.30 (0.61-2.78)
ECMO	6 (2.5 %)	3 (3.6 %)	0.90	1.42 (0.34-5.83)
PO mortality	8 %	8.7 %	0.81	0.77 (0.28-2.15)
Heart transplants	3 patients	4 patients		

ECC: extracorporeal circulation; IQR: interquartile range; RACHS-1: risk adjustment for congenital heart surgery; AMBA: Metropolitan Area of Buenos Aires; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; PO: postoperative; CI: confidence interval; OR: odds ratio.



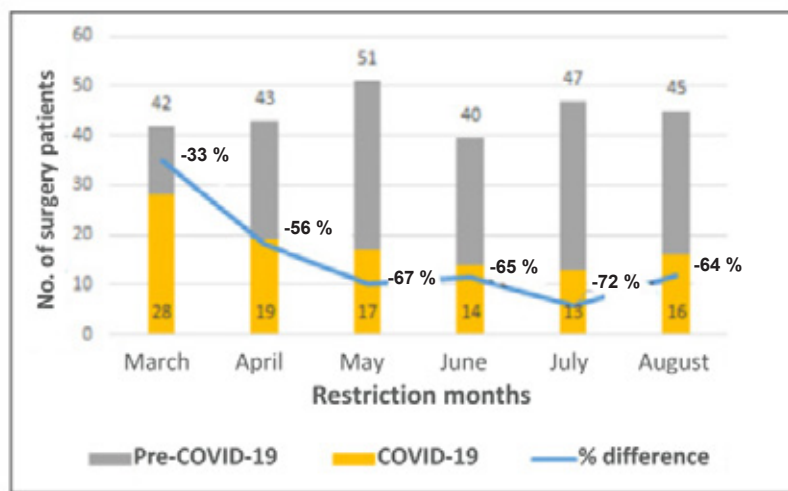
### DISCUSSION

The heart surgery program suffered an important reduction since the onset of the pandemic. In Argentina, every year, approximately 4300 children require heart surgery in the first years of life.<sup>6,7</sup>

In order to continue with surgeries during this pandemic period, strategies to protect health care

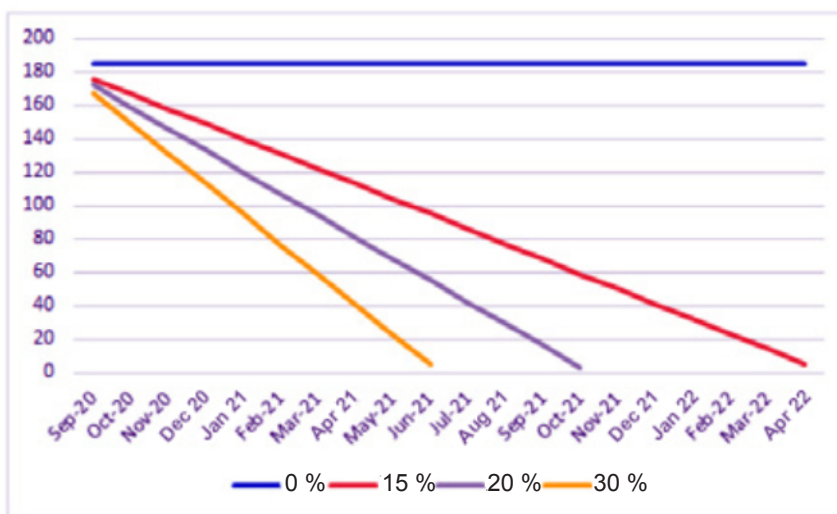
providers and patients have been implemented; among them, the creation of separate working teams and the reduction of scheduled activities to free up intensive care beds for COVID-19 patients. In spite of all the effort, the number of surgery patients decreased significantly, and the usual operating capacity will probably not recover for a couple of months. During this period, the

FIGURE 1. Number of surgery patients per month: comparison between the pre-COVID-19 (2018-2019) and the COVID-19 (2020) periods



Note: The line indicates the monthly percentage decrease, the average reduction in the period is 60%.

FIGURE 2. Time to clear the backlog of cases with three scenarios of increased appointment offer (15%, 20%, and 30%)



Note: The total number of non-operated cases (183) in the COVID-19 period was considered for this estimation.

following were prioritized: a) patients with an indication for immediate surgery: newborn infants, patients with severe cyanosis, heart failure; b) patients who would be placed at a higher risk with a lack of timely resolution;<sup>8</sup> and c) patients on the waiting list for heart transplant. All surgeries of patients whose course would not be significantly affected by surgical delay were called off. Based on these considerations, our program suffered an initial 60 % reduction in the assessed period in relation to the surgery volume in the same period before the COVID-19 pandemic. These results are similar to those of other centers, as cited by Polo López et al.,<sup>9</sup> who describe a 51 % reduction in major surgeries and a 54 % decrease in extracorporeal surgeries. Protopapas et al.,<sup>10</sup> carried out a worldwide survey and observed that 51 % of the consulted departments of cardiovascular surgery decreased their throughput by more than 50 %.

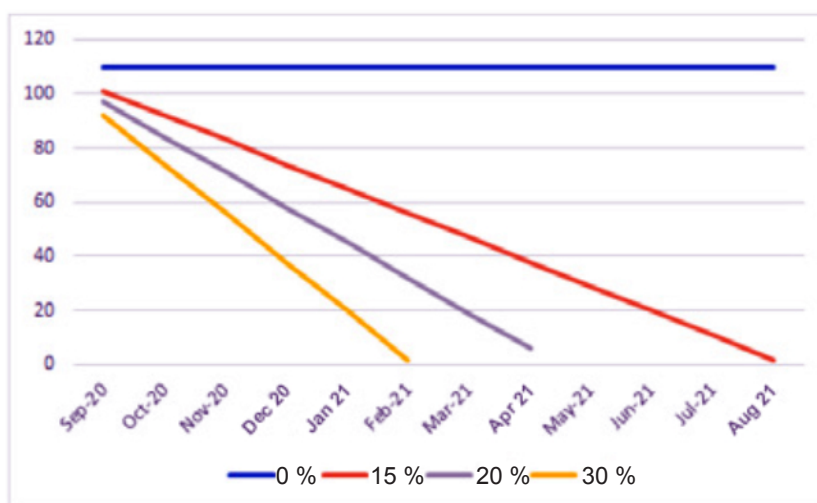
In our study, the days of restriction were estimated as the working days since the implementation of measures until August 31<sup>st</sup>, 2020, when part of the operating capacity was regained.

Although it is simple to estimate the time required to catch up with non-operated patients, the implementation of strategies to minimize the impact of surgical delay on non-operated patients might be slightly more complex.

The model used to estimate the magnitude of the problem has certain limitations; however, it is a useful approximation to analyze different scenarios. The multicenter study published by Protopapas et al. states that the estimated time interval required to recover normal operations of postpandemic restrictions was 1-2 months in 43 % of the programs and 2-4 months in 31 %. Given that our operating capacity was already stretched to the limit before the pandemic, the possibility of increasing the number of surgical appointments by more than 15-20 % is very unlikely. Our model thus produces an estimate of at least 10-19 months to significantly reduce this new waiting list. Salenger et al.,<sup>5</sup> describe a 54 % drop in cardiac surgical volume among adult patients; this backlog would require a monthly operating volume of 216 % to 263 % from baseline. Given that this would be challenging to accomplish in 1 month, they predicted that the amount of time necessary to clear the backlog would range from 1 to 8 months.

In addition to the problems of surgical appointment availability, there are other potential bottlenecks to be considered, such as the availability of intensive care beds, ward beds, and appointments for ancillary tests (e.g., catheterization, electrophysiological studies, imaging tests, etc.).

FIGURE 3. Time to clear the backlog of cases considering scenarios of increased offer and reduced demand



Note: In these scenarios, an estimated 15 % reduction in demand due to different causes was added to the increase in appointments.

Although the objective of this study is to show one aspect of the effects of the pandemic, extraordinary efforts will probably be required to recover activity in relation to the pre-COVID-19 era.

The limitations of this study are related to its retrospective nature and the application of a mathematical model that only provides a theoretical estimation of non-operated patients. In addition, other risks were not assessed, such as lost surgical opportunities in groups of patients at a higher risk, follow-up, and tests not performed.

## CONCLUSIONS

The cardiovascular surgery program had a 60 % reduction in its operating capacity between March and August compared to a similar pre-COVID-19 period. The time required to clear the backlog of cases resulting from the pandemic may range from, at least, 10 to 19 months, even when implementing strategies to increase offer and postponing the resolution of patients whose condition allows surgery deferral.

## REFERENCES

1. Hospital Garrahan. Licencias extraordinarias en el marco de las medidas adoptadas por el gobierno nacional. Intranet, noticias internas. 2020.
2. Althabe M, Rodríguez R, Balestrini M, Charroqui A, et al. Morbilidad en cirugía de cardiopatía congénita en un hospital público en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(1):e14-8.
3. Magliola R, Laura JP, Capelli H. Situación actual de los niños con cardiopatía congénita en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2000; 98(2):130-3.
4. Jenkins KJ. Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2004; 7(1):180-4.
5. Salenger R, Etchill EW, Ad N, Matthew T, et al. The Surge after the Surge: Cardiac Surgery post-COVID-19. *Ann Thorac Surg*. 2020; 110(6):2020-5.
6. Villa A, Olivetti E, Capelli H. Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas: diseño, implementación y resultados a mediano plazo. *Rev Argent Salud Publica*. 2015; 6(24):39-42.
7. Magliola RH, Althabe M, Moreno G, Lenz A, et al. Cardiopatías congénitas: Resultados quirúrgicos en un hospital público en Argentina. *Arch Cardiol Mex*. 2011; 81(3):178-82.
8. Stephens EH, Dearani JA, Guleserian KJ, Overman D, et al. COVID-19: Crisis Management in Congenital Heart Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2020; 110(2):701-6.
9. Polo López L, Centella Hernández T, González Calle A, Bautista Hernández V, et al. Cirugía de cardiopatías congénitas en España durante el estado de alarma por COVID-19. *Cir Cardiovasc*. 2020; 27(4):137-41.
10. Protopapas E, Lo Rito M, Vida V, Sarris G, et al. Early Impact of the COVID-19 Pandemic on Congenital Heart Surgery Programs Across the World: Assessment by a Global Multi-Societal Consortium. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2020; 11(6):689-96.

# Simulation of pediatric intubation using a low-cost videolaryngoscope in the setting of the COVID-19 pandemic

Daniel Rufach, M.D.<sup>a</sup>, Siloia Santos, M.D.<sup>b</sup> and Marcelo Terebiznik, M.D.<sup>a</sup>

- a. Hospital Interzonal de Agudos "Eva Perón", San Martín, Province of Buenos Aires, Argentina.
- b. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

Daniel Rufach, M.D.: jrufach@intramed.net

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-13-2020

Accepted: 2-1-2021

## ABSTRACT

In patients with SARS-CoV-2 infection, endotracheal intubation is a procedure with a high risk for transmission. A videolaryngoscopy is a supplementary level of health care provider protection, but commercial videolaryngoscopes are expensive and not always available in pediatric intensive care units in Argentina. Our objective was to describe intubation practice using an infant head mannequin with a low-cost, handcrafted videolaryngoscope.

Fifteen pediatricians with no prior experience using the device participated in an intubation practice in a head mannequin with a handcrafted videolaryngoscope. The average time for the first attempt was 116.4 seconds (95 % confidence interval [CI]: 84.8-148.0) and, for the second one, 44.2 seconds (95 % CI: 27.7-60.6). Time decreased significantly for the second attempt ( $p$ : 0.0001). A successful intubation was achieved with the device in all attempts, and the procedure duration decreased with the second practice.

**Key words:** videolaryngoscope, endotracheal intubation, simulation, COVID-19.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.270>

**To cite:** Rufach D, Santos S, Terebiznik M. Simulation of pediatric intubation using a low-cost videolaryngoscope in the setting of the COVID-19 pandemic. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):270-273.

## INTRODUCTION

The new coronavirus (SARS-CoV-2) is highly infectious and exposes health care providers to a risk for transmission.<sup>1</sup> One of the procedures entailing a higher risk for infection is endotracheal intubation.<sup>2</sup> Experts recommend using maximum personal protective equipment to protect from aerosolization, in addition to implementing a rapid sequence intubation,<sup>3</sup> performing a videolaryngoscopy, and a simulation-based practice.<sup>4-6</sup>

A videolaryngoscopy is a standard technique for difficult airway management in children.<sup>7</sup> It has been increasingly used in the pediatric intensive care unit (PICU) although, compared to a traditional laryngoscopy, its use is very uncommon (89.5 % versus 10.5 %).<sup>8</sup> It is a useful device to teach intubation skills, allows to guide learning through a display on a monitor, and is relevant to patient safety and health care quality and to the training of intensivists who require to develop skills in airway management.

Commercial videolaryngoscopes are expensive, in average, ARS 370 000, so they are not available in every PICU in Argentina. Different

authors have described their experiences using a low-cost, handcrafted videolaryngoscope.<sup>9-11</sup>

## OBJECTIVES

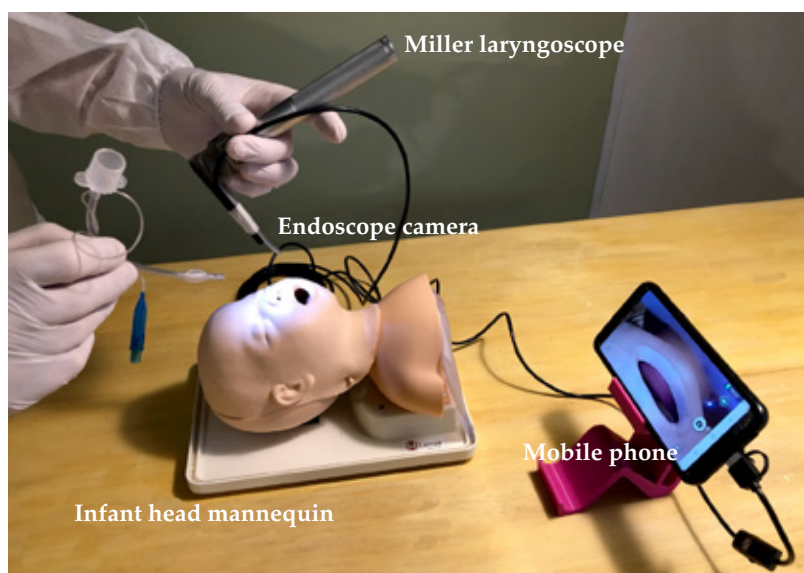
To describe intubation practice in a group of pediatricians using an infant head mannequin with a low-cost, handcrafted videolaryngoscope.

## MATERIALS AND METHODS

This was a descriptive, observational study.

During June 2020, pediatricians participated in an intubation practice using a Laerdal® infant head mannequin with a handcrafted videolaryngoscope at the PICU of Hospital Interzonal General de Agudos “Eva Perón” in the province of Buenos Aires. Participants were the physicians who attended the unit Monday through Friday, and none of them had prior experience using a simulation mannequin. They received previous training with a theoretical lesson and a video tutorial conducted by the authors so that participants got familiar with the device.<sup>12</sup> The simulation was performed using a 7-mm endoscope camera with 6 light-emitting diodes (LEDs) for Android®; the endoscope was 2 meters long and assembled on a N° 1 straight blade of a Miller® laryngoscope. Intubation images were obtained using a mobile phone working with the Android 10® operating system and a specific endoscope software (AN98®) (Figure 1). A N° 3.5 endotracheal tube was used.

FIGURE 1. Low-cost videolaryngoscope





The simulation was done using an acrylic cube, which is used as a protection barrier in health care practice to intubate patients with the novel coronavirus disease (COVID-19).

Procedure duration and success were used as outcome measures. The mean values of both groups were compared with a t test, and a value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The procedure duration was measured using a stopwatch app in a mobile phone, starting at the moment the operator introduced the videolaryngoscope in the mannequin's mouth until the endotracheal tube insertion in the larynx was confirmed. The procedure was considered successful if it was confirmed that the mannequin's lungs expanded after bagging. Operators participated in the practice after signing an informed consent form.

## RESULTS

Eighteen physicians participated in the simulation procedure. Data from 15 participants were analyzed because time was not measured for 3 of them. There were 7 (47 %) intensivists, 6 (40 %) pediatric residents, and 2 (13 %) pediatric intensive care residents. A total of 33 attempts were performed; all were successful (Table 1).

Operators completed the first intubation in an average time of 116.4 seconds (95 % confidence interval [CI]: 84.8-148.0 [43-230]). The average time for the second attempt was 44.2 seconds (95 % CI: 27.74-60.66 [16-111]). After comparing the first and second intubation attempts, time decreased significantly ( $p = 0.0001$ ).

## DISCUSSION

In the setting of the COVID-19 pandemic, health care teams need to develop new skills for their routine work. A technical skill requiring special attention is intubation in a patient with suspected or confirmed COVID-19. The guidelines developed by different anesthesia

societies recommend simulations to become familiar with planned procedures and recognize any unidentified challenge. One of the focuses of learning is health care team protection when using new technological devices that require certain expertise, such as videolaryngoscopes.<sup>13</sup>

The advantage of a videolaryngoscopy is that increases the distance between the patient's mouth and that of the operator.<sup>14</sup>

In a simulation scenario, Begley et al., measured the time it took anesthesiologists to perform endotracheal intubation using a videolaryngoscope and an acrylic cube. Operators received a 5-minute training and made 2 intubation attempts before starting the simulation. Intubation using a cube lasted 82.1 seconds (95 % CI: 45.1-98.3 [30.8-180.0]) versus 42.9 seconds (95 % CI: 32.9-46.9 [30.9-57.6]) without a cube ( $p = 0.002$ ).<sup>15</sup>

For the simulation described in this study, using a low-cost videolaryngoscope, the duration of the first 2 attempts were measured. The mean duration of the first intubation attempt was 34.3 seconds longer than the results obtained by Begley using commercial videolaryngoscopes; however, the second attempt duration was less than half of the first attempt.

A successful intubation was achieved with the device in all attempts, and the procedure duration decreased after the second practice.

This experience draws the attention to an expensive piece of technology that is commonly used in high income countries but that is scarcely available in countries whose economy is similar to that of Argentina. A handcrafted videolaryngoscope seems to be a good option to this problem thanks to its low cost (ARS 1900) and the fact that it can be reused.

The endoscope camera may be assembled on straight or curved laryngoscope blades. It can be cleaned as any other conventional laryngoscope.

Here we describe a simulation that helped

TABLE 1. Health care providers participating in the simulation

	Health care providers	Attempts
	7 pediatric intensivists	7 intensivists: 2 attempts each 14 attempts
	6 pediatric residents	4 residents: 2 attempts each 2 residents: 3 attempts each 8 attempts 6 attempts
	2 intensive care residents	1 resident: 2 attempts 1 resident: 3 attempts 2 attempts 3 attempts
Total	15 health care providers	33 attempts

pediatricians become familiar with a new piece of technology that may play a role in health care team protection and patient safety.

It is not possible to generalize this experience as a recommendation about the device use because its effectiveness in the pediatric clinical setting has not been demonstrated yet.

Further research to obtain evidence about these queries is still required. ■

## REFERENCES

1. The Lancet. COVID-19: Protecting health-care workers. *Lancet*. 2020; 395(10228):922.
2. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, et al. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012; 7(4):e35797.
3. Zuo MZ, Huang YG, Ma WH, Xue ZG, et al. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically ill Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Chin Med Sci J*. 2020; 35(2):105-9.
4. Orser BA. Recommendations for Endotracheal Intubation of COVID-19 Patients. *Anesth Analg*. 2020; 130(5):1109-10.
5. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, et al. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2020; 75(6):785-99.
6. Matava CT, Kovatsis PG, Lee JK, Castro P, et al. Pediatric Airway Management in COVID-19 Patients: Consensus Guidelines from the Society for Pediatric Anesthesia's Pediatric Difficult Intubation Collaborative and the Canadian Pediatric Anesthesia Society. *Anesth Analg*. 2020; 131(1):61-73.
7. Balaban O, Tobias JD. Videolaryngoscopy in Neonates, Infants, and Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(5):477-85.
8. Grunwell JR, Kamat PP, Miksa M, Krishna A, et al. Trend and Outcomes of Video Laryngoscope Use Across PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(8):741-9.
9. Grünberg G. Intubación nasotraqueal con "videolaringoscopia artesanal" en paciente con vía aérea dificultosa prevista. *Anest Analg Reanim*. 2012; 25(2):55-60.
10. De Freitas J, Moreno J, Silva M. Prototipo de videolaringoscopia: Wi-Mac-Multivision. *Rev Chil Anest* 2020; 49(2):262-70.
11. Karippacheril JG, Umesh G, Ramkumar V. Inexpensive video-laryngoscopy guided intubation using a personal computer: Initial experience of a novel technique. *J Clin Monit Comput*. 2014; 28(3):261-4.
12. Simulación de Videolaringoscopia en lactante con COVID 19. [Accessed on: May 26<sup>th</sup>, 2020]. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=7eAC6R17GuQ>
13. Saito T, Taguchi A, Asai T. Videolaryngoscopy for tracheal intubation in patients with COVID-19. *Br J Anaesth*. 2020; 125(3):e284-6.
14. Hall D, Steel A, Heij R, Eley A, et al. Videolaryngoscopy increases 'mouth-to-mouth' distance compared with direct laryngoscopy. *Anaesthesia*. 2020; 75(6):822-3.
15. Begley JL, Lavery KE, Nickson CP, Brewster DJ. The aerosol box for intubation in coronavirus disease 2019 patients: an in-situ simulation crossover study. *Anaesthesia*. 2020; 75(8):1014-21.

## Are electrocardiograms correctly interpreted by pediatric residents? Experience before and after an educational intervention in a teaching hospital

Georgina Bergero, M.D.<sup>a</sup>, Melina J. Saavedra, M.D.<sup>b</sup>, Marina Guglielmino, M.D.<sup>a</sup>, Amanda R. Soto Pérez, M.D.<sup>a</sup>, Julián Llera, M.D.<sup>a</sup> and Julio Busaniche, M.D.<sup>a</sup>

a. Division of Clinical Pediatrics, Department of Pediatrics.

b. Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics.

Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires. Argentina.

E-mail address:

Georgina Bergero, M.D.: [bergerogeorgina@gmail.com](mailto:bergerogeorgina@gmail.com)

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-5-2020

Accepted: 12-17-2020

### ABSTRACT

The incidence of pediatric cardiac arrest is unknown; its main etiologies are congenital heart diseases, cardiomyopathies, and ventricular arrhythmias. An electrocardiogram (ECG) is a diagnostic method that may allow to detect them in an early manner and reduce morbidity and mortality.

The objective of this study was to describe pediatric residents' skills to determine if an ECG was normal or abnormal and make an accurate electrocardiographic diagnosis before and after an educational intervention. First-year pediatric residents participated in this study. An assessment including 12 ECG tracings was done before and after an educational module, and scores were compared using the t-test for paired data. No differences were observed between both assessments regarding the interpretation of ECG as normal or abnormal ( $p$ : 0.42). However, a statistically significant difference was

observed in definitive diagnoses ( $p < 0.002$ ). Definitive electrocardiographic diagnoses improved after the implementation of an educational module.

**Key words:** medical education, learning, cardiology, cardiac electrophysiology.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.273>

**To cite:** Bergero G, Saavedra MJ, Guglielmino M, Soto Pérez AR, et al. Are electrocardiograms correctly interpreted by pediatric residents? Experience before and after an educational intervention in a teaching hospital. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):273-276.

## INTRODUCTION

The electrocardiogram (ECG) is one of the most frequently used diagnostic methods because through cardiac electrical activity analysis, it is possible to detect multiple pathologies, including life-threatening ones.<sup>1</sup> Pediatric cardiac arrest accounts for more than 2000 deaths each year in the United States.<sup>2</sup> Its worldwide incidence is unknown. In contrast to adults, it is mainly the end result of progressive respiratory failure or shock. The most common etiologies of sudden cardiac arrest include congenital heart diseases, cardiomyopathies, and ventricular arrhythmias.<sup>3</sup> In some cases, an early finding of electrocardiographic abnormalities may allow to establish a timely diagnosis and treatment, and thus reduce morbidity and mortality.

Recent studies have described that ECG interpretation is limited both among physicians and medical students.<sup>4-9</sup> In addition; multiple residency programs do not offer formal ECG interpretation training.<sup>5</sup>

Pediatricians are often the first health care providers to assess children with a potential cardiac pathology. It is vital that these professionals are able to interpret ECGs.<sup>4</sup>

In Argentina, there are no publications addressing this problem. The objective of this study was to describe pediatric residents' skills to determine if an ECG was normal or abnormal and make an accurate diagnosis before and after an educational intervention.

## POPULATION AND METHODS

This was a before-and-after, quasi-experimental study conducted between August and September 2019 at the Department of Pediatrics of a general teaching hospital with approximately 128 000 pediatric visits every year.

Study participation was voluntary. First-year pediatric residents were invited to participate. Oral informed consent was obtained from those

who agreed to do so.

Two tests were taken: pre-test and post-test. The educational module took place 30 days before the post-test. The tests included 12 ECG tracings chosen by a pediatric cardiologist, which were a representative sample of the pediatric practice due to their frequency of occurrence or severity. There were 4 normal or normal-variant ECG tracings and 8 abnormal ECG tracings (*Table 1*). ECGs were obtained at our institution and had 12 leads (see *Annex*).

Patients' name and age were removed. Tests were done in person and lasted 60 minutes. The ability to distinguish normal, normal-variant, and abnormal results by selecting these options was assessed, and an empty text box was provided to specify the diagnosis if they were able to identify it.

The educational module was given in person by a pediatric cardiologist, using slides and offering time to ask questions. It lasted 70 minutes and addressed electrode placement, the development of Bailey's hexaxial system and the analysis of heart rhythm, heart rate, atrioventricular conduction, wave characteristics, segments and intervals, electrical axis determination, and QTc. Normal and pathological ECGs were analyzed, which included the diagnoses used in the test, with different tracings.

Residents who did not complete both tests and those who did not attend the educational module were excluded. Correct results were not disclosed during the study. The protocol was approved by the hospital's Ethics Committee.

## Statistical analysis

Two scores were determined: the first one considered if the ECG was identified as normal or abnormal, and the second one, if the diagnosis

TABLE 1. ECGs chosen for the tests

<b>Normal ECGs</b>	Normal ECG Sinus tachycardia Sinus bradycardia Sinus arrhythmia
<b>Abnormal ECGs</b>	Left ventricular hypertrophy Prolonged QTc interval Wolff-Parkinson-White syndrome Ventricular tachycardia Complete right bundle branch block Atrial flutter Ventricular extrasystoles Second-degree atrioventricular block

indicated in the text box was correct or incorrect. The diagnosis was considered incorrect when the text box was left empty or incomplete. Both scores were expressed as percentage of correct answers per participant; the higher the percentage, the higher the number of correct answers.

Categorical outcome measures were described as absolute number and frequency, and continuous outcome measures as mean and standard deviation (SD) with a 95 % confidence interval (CI) or median and interquartile range, based on the observed distribution. Scores were compared using the t-test for paired data. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The STATA 13 software was used.

## RESULTS

During the study period, there were 14 first-year residents in the pediatric residency program, and they all agreed to participate. However, 2 of them were excluded for not attending the educational module or not taking the post-test. A total of 12 residents (86 %) were enrolled.

The correct interpretation of ECG tracings as normal or normal-variant and abnormal was analyzed, but no significant difference ( $p = 0.42$ ) was observed between the 78.4 % pre-test mean (SD: 13) and the 81.3 % post-test mean (SD: 6.2). However, our study showed a statistically significant improvement in definitive diagnosis identification ( $p < 0.002$ ) between the 22.2 % pre-test mean (SD: 14.8) and the 36.1 % post-test mean (SD: 21.1) (Table 2).

## DISCUSSION

Our study showed that implementing an educational module in a group of first-year pediatric residents aimed at analyzing and identifying pediatric ECGs significantly improved their ability to reach the correct diagnosis. In the bibliography, a recent meta-analysis concluded that ECG interpretation ability without any training was low and improved after educational interventions. In different populations, it was observed that, after training, improvement was less than expected.<sup>9</sup>

According to the study conducted by Khanna et al., a statistically significant difference was observed in the interpretation of the definitive diagnosis, with a 14 % increase after the educational intervention. However, no differences were observed in our cohort regarding the ability to determine if an ECG was normal or abnormal. This finding may be due to the fact that, in our population, the percentage of correct answers in the pre-test (78.4 %) was considerably higher than in the above-mentioned study (35.2 %).<sup>2</sup>

Escudero et al. obtained similar results for the correct identification of the ECG as normal or abnormal, with a lower accuracy for the determination of the correct diagnosis.<sup>4</sup> Regarding the identification of the definitive diagnosis, our population had lower scores than those previously published.<sup>6,7</sup> This may be related to the fact that university training was based on interpreting adult ECGs.

TABLE 2. Percentage of residents' correct answers in the pre- and post-tests

First-year resident	Normal/Abnormal		Diagnosis	
	Pre-test (%)	Post-test (%)	Pre-test (%)	Post-test (%)
1	66.6	83.3	33.3	50
2	91.6	91.6	16.6	33.3
3	91.6	91.6	33.3	25
4	91.6	75	16.6	25
5	58.3	75	25	50
6	75	75	16.6	16.6
7	66.6	83.3	8.3	8.3
8	75	75	33.3	58.3
9	75	75	16.6	16.6
10	66.6	83.3	25	50
11	100	83.3	50	75
12	83.3	83.3	58.3	58.3
Mean (SD)	78.4 (13.0)	81.2 (6.2)	22.2 (14.8)	36.1 (21.1)
<i>p</i> value	0.42		0.002	
95% CI	[-4.7-10.4]		[5.9-21.8]	

SD: standard deviation;  
CI: confidence interval.



The greatest difficulty faced by our population was to identify diagnoses as prolonged QT interval, Wolff-Parkinson-White syndrome, atrioventricular block, and complete right bundle branch block, which was consistent with published studies.<sup>2,4,6</sup> However, in our population, most participants were able to identify abnormal ECGs, which in clinical practice would have resulted in the corresponding referral to more experienced physicians.

In the study by Crocetti et al., the strongest predictor of ECG interpreting was completing a cardiology rotation.<sup>8</sup> Our residency program currently lacks a formal cardiology rotation.

Although ECG interpreting is a complex task even for cardiologists, it is extremely important that pediatric residents interpret them correctly and identify conditions requiring medical action or referral to a specialist. Based on this study, the annual implementation of an ECG educational module in our residency program and follow-up during the subsequent years to assess the progression in the acquisition of these skills are considered relevant.

### Limitations

This study was conducted in a single center and its sample size was small. It included first-year pediatric residents, which could result in a selection bias.

Regarding its methodology, patients' age was removed from the ECGs in order to protect their privacy, which hindered a correct interpretation. In addition, it was necessary to clarify that, if several anomalies were found, the most significant one should be noted, given that, for instance, in the ECG with second-degree atrioventricular block, some residents answered

“incomplete right bundle branch block,” which was not the main anomaly. Finally, the post-test was done 30 days after the intervention; therefore, the ability to retain the information in the long term was not assessed.

### CONCLUSION

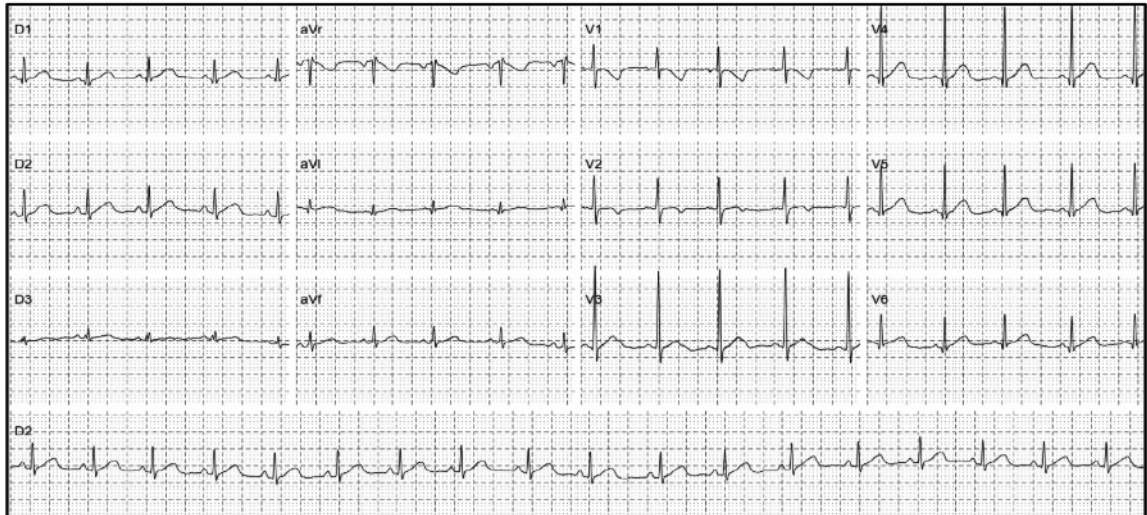
Our cohort of residents showed a good performance when determining if an ECG was normal or abnormal. The identification of the definitive diagnosis improved after an educational module. Nevertheless, it is necessary to include more training opportunities in order to attain better levels of diagnostic accuracy. ■

### REFERENCES

1. Rolfskov Bojsen S, Räder SBEW, Holst AG, Kayser L, et al. The acquisition and retention of ECG interpretation skills after a standardized web-based ECG tutorial—a randomized study. *BMC Med Educ.* 2015; 15:36.
2. Khanna S, Iyer VR, Vetter VL. Can Pediatric Practitioners Correctly Interpret Electrocardiograms? *J Pediatr.* 2019; 206:113-8.
3. Sherwin ED, Berul CI. Sudden Cardiac Death in Children and Adolescents. *Card Electrophysiol Clin.* 2017; 9(4):569-79.
4. Escudero CA, Sanatani S, Wong KK, Templeton CG. Electrocardiogram interpretation by Canadian general paediatricians: Examining practice, accuracy and confidence. *Paediatr Child Health.* 2014; 19(2):77-83.
5. Jheeta JS, Narayan O, Krasemann T. Accuracy in interpreting the paediatric ECG: UK-wide study and the need for improvement. *Arch Dis Child.* 2014; 99(7):646-8.
6. Snyder CS, Bricker JT, Fenrich AL, Friedman RA, et al. Can pediatric residents interpret electrocardiograms? *Pediatr Cardiol.* 2005; 26(4):396-9.
7. De Jager J, Wallis L, Maritz D. ECG interpretation skills of South African emergency medicine residents. *Int J Emerg Med.* 2010; 3(4):309-14.
8. Crocetti M, Thompson R. Electrocardiogram interpretation skills in pediatric residents. *Ann Pediatr Cardiol.* 2010; 3(1):3-7.
9. Cook DA, Oh SY, Pusic MV. Accuracy of Physicians' Electrocardiogram Interpretations: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(11):1-11.

## ANNEX. ELECTROCARDIOGRAMS CHOSEN FOR THE TESTS

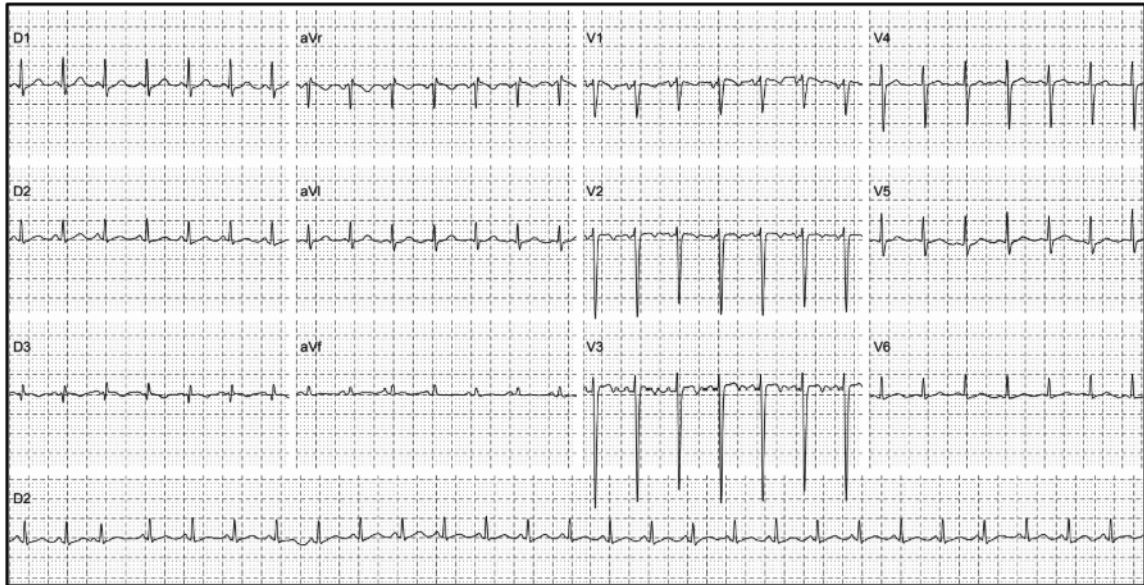
### 1) Normal ECG tracing



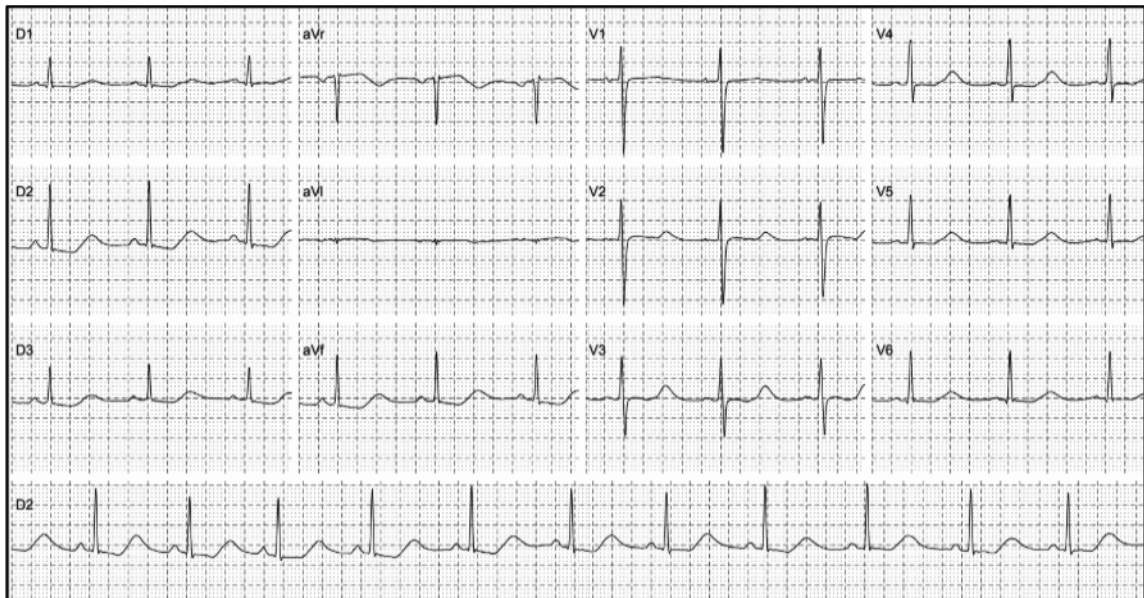
### 2) Left ventricular hypertrophy



3) Sinus tachycardia

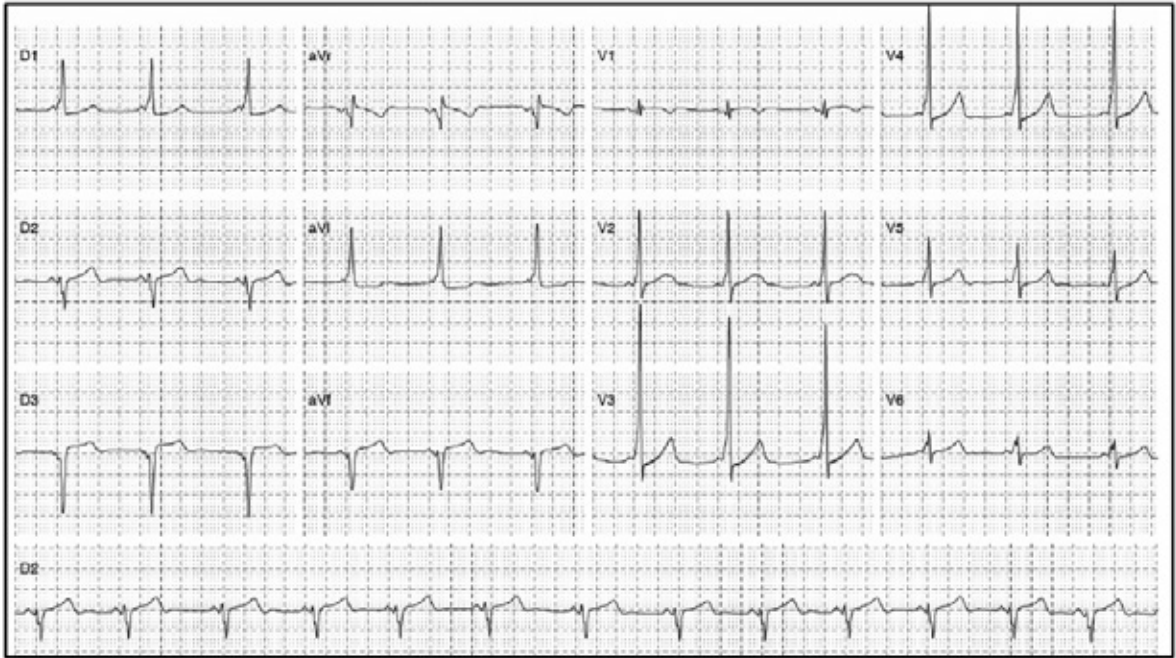


4) Prolonged QTc interval

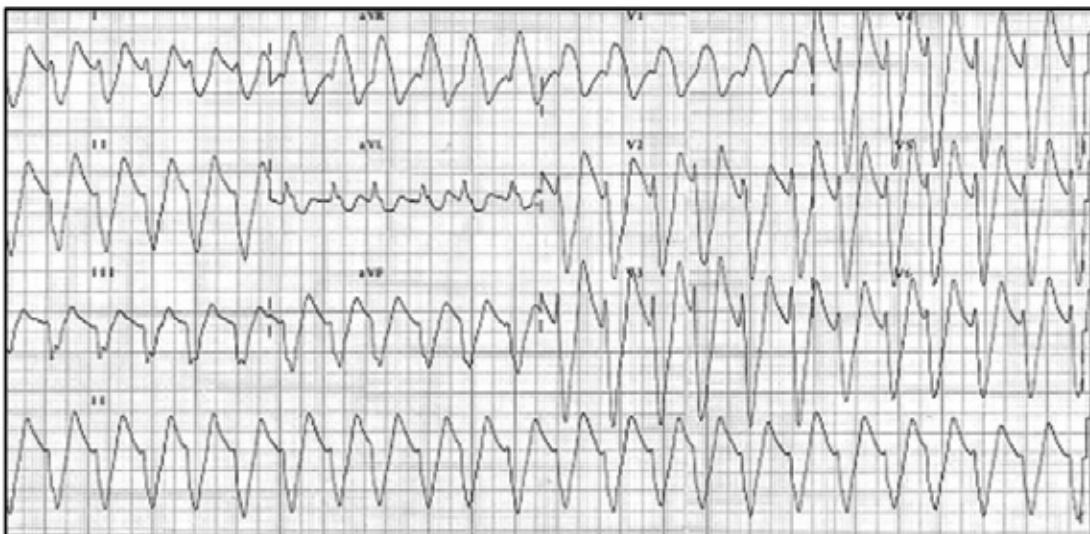




5) Wolff-Parkinson-White syndrome

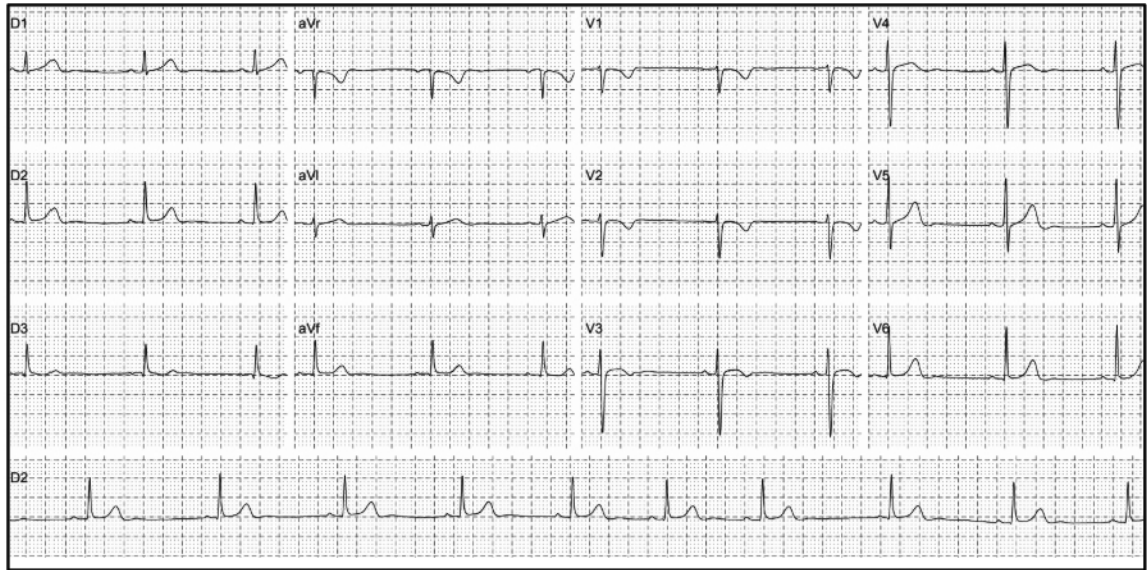


6) Ventricular tachycardia

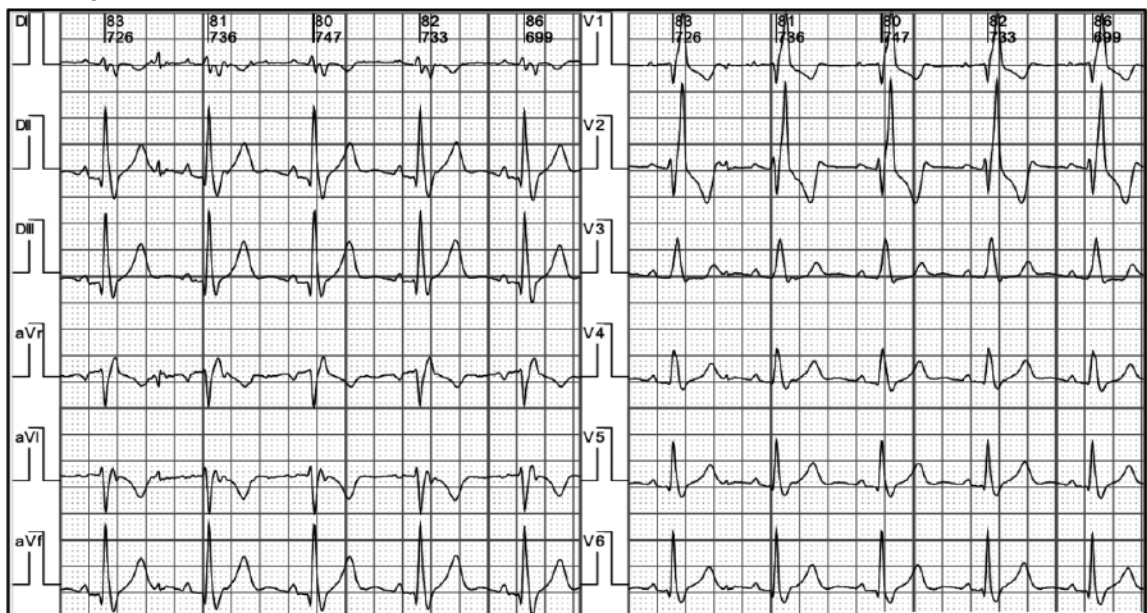




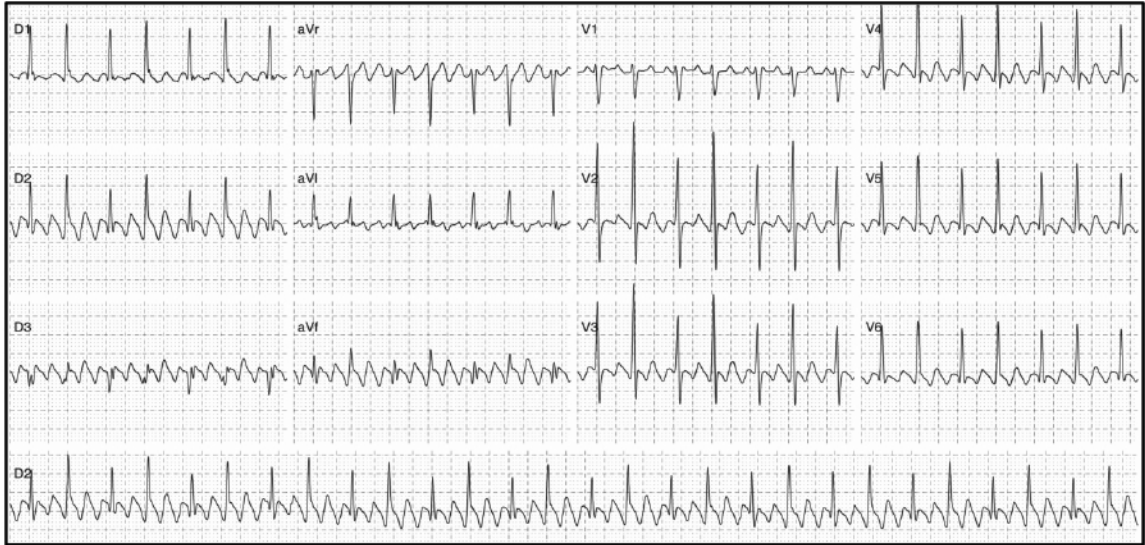
7) Sinus bradycardia



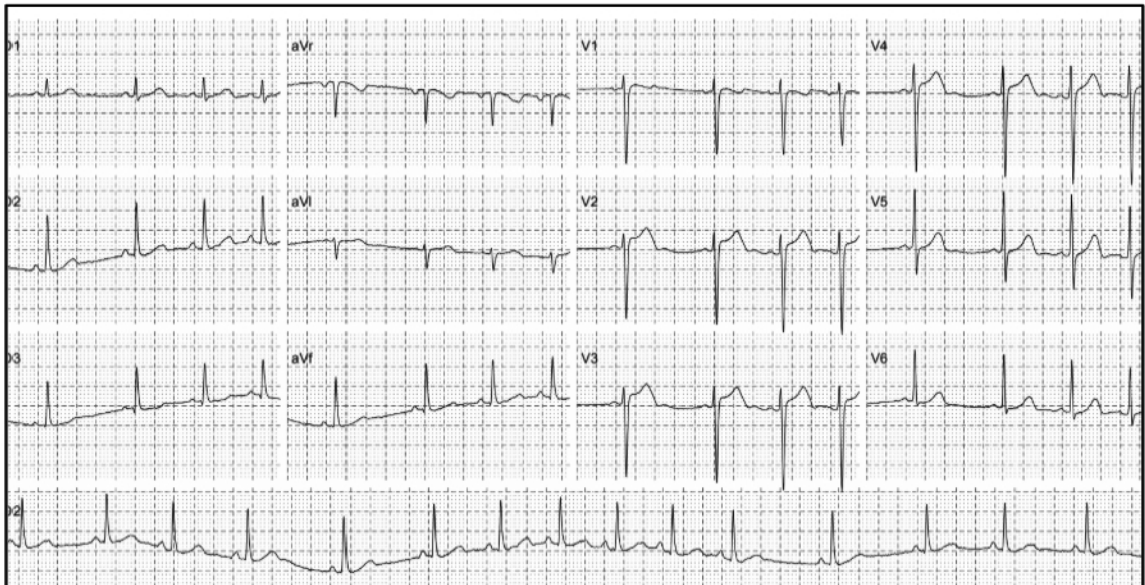
8) Complete right bundle branch block



9) Atrial flutter

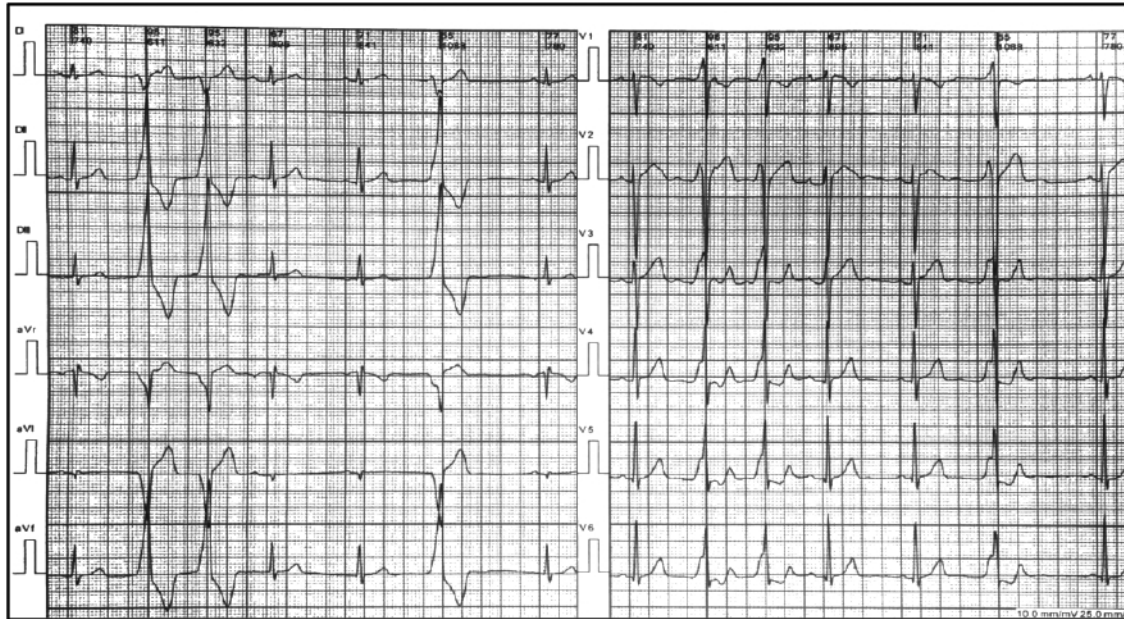


10) Respiratory sinus arrhythmia

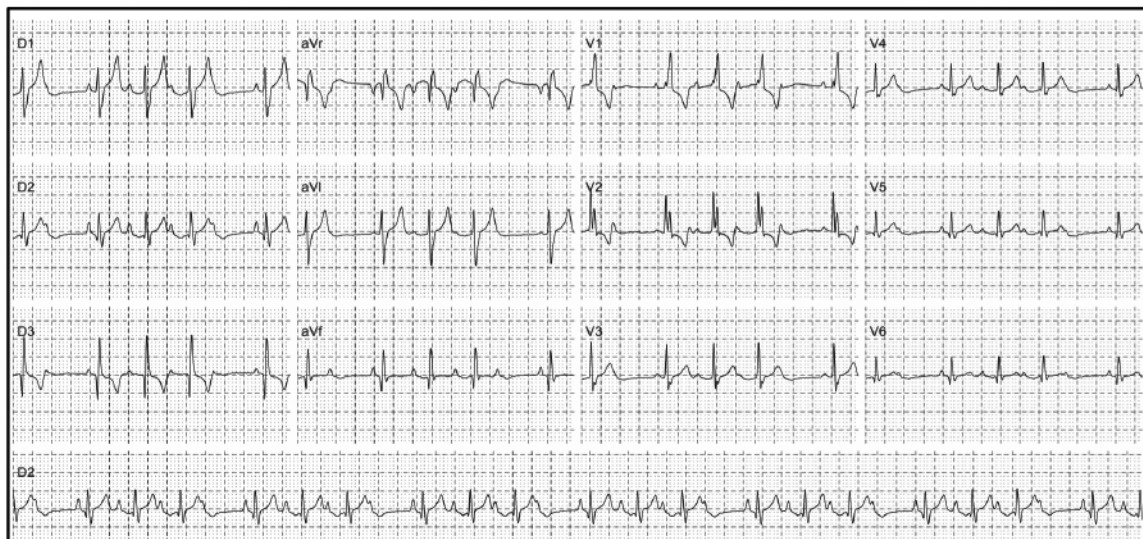




11) Ventricular extrasystoles



12) Second-degree atrioventricular block, Mobitz type 1



# Validación del Cuestionario pediátrico de calidad de vida™ (*Pediatric Quality of Life Inventory™*) Módulo neuromuscular, versión 3.0 en español para Argentina

## *Validation of the Pediatric Quality of Life Inventory™, Neuromuscular Module, version 3.0 in Spanish for Argentina*

Lic. Julieta Mozzoni<sup>a,b</sup>, Lic. Soledad Gómez<sup>a,b</sup>, Dra. M. Soledad Monges<sup>b,c</sup>, Dra. M. Fernanda de Castro Pérez<sup>d</sup>, Lic. Marina Méndez<sup>a</sup>, Lic. Paula Lemme<sup>a</sup>, Lic. Regina Avanza<sup>a</sup>, Lic. Marina Toobe<sup>a</sup> y Lic. Leliz Paoletti<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar las propiedades psicométricas del Cuestionario pediátrico de calidad de vida (PedsQL™ 3.0) Módulo Neuromuscular, versión en español para Argentina, en niños entre 2 y 18 años con enfermedades neuromusculares.

**Población y métodos:** Estudio observacional, analítico, prospectivo, de validación, realizado en el Hospital Garrahan entre el 19 de marzo de 2019 y el 9 de marzo de 2020. A los 10-15 días se realizó el *retest* del cuestionario para validar en los pacientes que reportaron estabilidad.

**Resultados:** Participaron 185 niños y sus padres. Sobre la factibilidad de la herramienta, los participantes comprendieron fácilmente su contenido. La confiabilidad resultó aceptable, con una consistencia interna de 0,82 en niños y 0,87 en padres y un coeficiente de correlación intraclase en el *retest* de 0,70 en niños y 0,82 en familiares. Sobre la validez del constructo se confirmaron 8 de 11 hipótesis establecidas (72,7 %).

**Conclusión:** El cuestionario fue validado en sus propiedades psicométricas.

**Palabras clave:** calidad de vida, enfermedades neuromusculares, pediatría, estudio de validación.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e286>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e286>

**Cómo citar:** Mozzoni J, Gómez S, Monges MS, de Castro Pérez MF, et al. Validación del Cuestionario pediátrico de calidad de vida™ (*Pediatric Quality of Life Inventory™*) Módulo neuromuscular, versión 3.0 en español para Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e286-e297.

- Servicio de Kinesiólogía.
- Programa de Atención, Docencia e Investigación de Pacientes con Enfermedades Neuromusculares.
- Servicio de Neurología.
- Hospital de Día Polivalente.

Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Lic. Julieta Mozzoni:  
Jmozzoni@garrahan.gov.ar

### Financiamiento:

Ninguno.

### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 18-9-2020

Aceptado: 11-2-2021

### SIGLAS Y ABREVIATURAS

**AME:** atrofia muscular espinal.

**CCI:** coeficiente de correlación intraclase.

**CI:** consentimiento informado.

**CVRS:** calidad de vida relacionada con la salud.

**DE:** desviación estándar.

**DMD:** distrofia muscular de Duchenne.

**EEM:** error estándar de medición.

**ENM:** enfermedades neuromusculares.

**EVA:** escala visual análoga.

**GROC:** *global rating of change*.

**IC95 %:** intervalo de confianza del 95 %.

**MCD:** mínimo cambio detectable.

**PedsQL™ 4.0:** *Pediatric Quality of Life Inventory™* versión 4.0.

**PedsQL™ NM 3.0:** PedsQL™ Módulo Neuromuscular versión 3.0.

**PGCPf:** percepción global de la condición del paciente según el familiar.

**PGCPk:** percepción global de la condición del paciente según el kinesiólogo.

**RIC:** rango intercuartílico.

**T0:** tiempo inicial de toma del cuestionario.

**T1:** segundo tiempo de toma del cuestionario o *retest*.

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neuromusculares (ENM) son un grupo heterogéneo de patologías del nervio periférico y músculo. Se caracterizan por presentar debilidad muscular variable; la mayoría tiene origen



genético; su evolución es crónica y progresiva y producen mayor o menor discapacidad.<sup>1</sup> El concepto de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se refiere al impacto que una enfermedad tiene sobre la apreciación del paciente de su propio bienestar, considerando la percepción individual de sus limitaciones físicas y psicosociales.<sup>2</sup>

Desde una perspectiva integral, la evaluación de niños con condiciones crónicas incluye el uso de instrumentos genéricos y específicos que valoren la CVRS. Una de las herramientas disponibles es el cuestionario genérico *Pediatric Quality of Life Inventory* versión 4.0 (PedsQL™ 4.0), validado para la población pediátrica argentina.<sup>3</sup> Existe además el instrumento PedsQL™ Módulo neuromuscular versión 3.0 (PedsQL™ NM 3.0), para evaluar específicamente a niños con esas patologías. En diversos trabajos este cuestionario demostró ser confiable para medir CVRS en pacientes neuromusculares entre 2 y 18 años.<sup>4-11</sup>

En el Hospital Garrahan se atienden más de 400 niños de todo el país con ENM genéticamente determinadas, en el marco del programa multidisciplinario que funciona desde 2006.

Últimamente, se reconoce la importancia de incluir la CVRS como variable de resultado en los estudios de investigación o seguimiento clínico evolutivo de niños con ENM.

Dada la importancia de contar con una herramienta específica validada para medir la CVRS en nuestro país, el objetivo de este trabajo es evaluar las propiedades psicométricas del cuestionario PedsQL™ NM 3.0, versión en español para Argentina, en niños entre 2 y 18 años con ENM.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, prospectivo, de evaluación de propiedades psicométricas del cuestionario PedsQL™ NM 3.0 versión en español para Argentina, traducido y adaptado culturalmente para la población argentina por *MAPI Research Trust*, quienes autorizaron su uso.

Este trabajo fue aprobado por el Comité Revisor y de Ética en Investigación del Hospital Garrahan el 19 de marzo del 2019 (N.º 1147). Se reporta siguiendo los lineamientos de las guías COSMIN (*Consensus-based Standards for the selection of health Measurements Instruments*).<sup>12,13</sup> Cuenta con los recaudos establecidos por las normas éticas y legales que protegen los datos personales (Ley 25326).

Se incluyeron niños argentinos con ENM

entre 2 y 18 años, y sus padres, con una consulta previa con el kinesiólogo y que firmaron el consentimiento o asentimiento informado (CI) según corresponda.

Se excluyeron pacientes con otras enfermedades crónicas; pacientes que estuvieran cursando algún evento agudo; pacientes en fase terminal de su enfermedad y quienes no comprendieron las preguntas del cuestionario de su edad o inferior.

Se eliminaron aquellos que no completaron más del 50 % del cuestionario.<sup>14,15</sup>

El PedsQL™ NM 3.0 consiste en encuestas autoadministradas para preadolescentes (8-12 años) y adolescentes (13-18 años) que evalúan tres dimensiones. El primer dominio, "Acerca de mi enfermedad neuromuscular", incluye 17 preguntas sobre problemas que la patología genera al niño y/o a la familia. Las 3 preguntas de la dimensión "La comunicación" cuestionan dificultades relacionadas con dicho aspecto. Las 5 preguntas del área "Acerca de nuestra familia" se centran en los problemas que genera la ENM en el funcionamiento familiar. La versión para niños de 5-7 años es administrada por un adulto e incluye solo el primer dominio. El apartado para padres posee las 3 dimensiones. En el grupo de 2-4 años, la encuesta solo la completan los padres.

En cada ítem, niños y padres responden en qué medida esa situación fue un problema en el último mes, según una escala tipo Likert de 5 puntos, donde 0 corresponde a "nunca" y 4, a "casi siempre". La puntuación se invierte y se transforma en una escala de 0 a 100, donde 0=100, 1=75, 2=50, 3=25 y 4=0. La versión para niños 5-7 años tiene 3 opciones de respuestas representadas con emoticones (nunca, a veces, siempre). El cálculo por dimensiones y la puntuación total se efectúa dividiendo la suma de las puntuaciones de los ítems por el número total de ítems respondidos. Puntuaciones más altas indican menores problemas.

Al inicio se recolectaron datos demográficos, de la patología y el nivel de estudios del cuidador que respondió el cuestionario.

La validez de constructo se refiere al grado en el que los puntajes del instrumento se relacionan con otras mediciones. Se establecieron 11 hipótesis con diferentes niveles de correlación entre los puntajes del PedsQL™ NM 3.0 y su dominio "Acerca de mi enfermedad neuromuscular" y las siguientes herramientas:

**PedsQL™ 4.0:** Cuestionario genérico que se

divide por edad y se administra y puntúa similar al PedsQL™ NM 3.0.<sup>3</sup>

**Percepción global de la condición del paciente según el familiar (PGCPf):** Consiste en la valoración del cuidador del estado del niño durante el último mes, según una escala visual análoga (EVA) de 0-10, donde 0 es “muy mala” y 10, “muy buena”.<sup>3</sup>

**Percepción global de la condición del paciente (PGCPk):** Versión modificada de la herramienta utilizada por Roizen M.<sup>3</sup> Considerando la evaluación clínica y funcional, dos kinesiólogos determinaron cuánto afectó la ENM al paciente desde la última consulta según escala EVA, donde 0 indica “no afectó nada” y 10, “afectó mucho”.

**Escala Vignos:** Evaluación funcional de miembros inferiores con 10 ítems, con un puntaje de 1 para los pacientes que caminan y suben escaleras sin asistencia, y de 10 para aquellos en cama permanentemente.<sup>1,16</sup>

**Escala de Brooke:** Clasificación funcional de los movimientos de las extremidades superiores en 6 niveles, donde 1 corresponde a la abducción simultánea de hombros y 6, sin uso funcional de manos.<sup>1,16</sup>

Se realizó una prueba piloto en 30 sujetos para entrenamiento de los operadores en la administración de las herramientas y valorar el nivel de concordancia en PGCPk entre los kinesiólogos mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI) y sus respectivos intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Este resultó aceptable, de 0,82 (0,66 a 0,91).<sup>17,18</sup>

El estudio se realizó en dos tiempos. Durante la consulta presencial o tiempo cero (T0), una vez firmado el CI y registradas las variables demográficas, se administró el PedsQL™ NM 3.0 paralelamente a niños y padres. Luego se aplicaron las demás herramientas.

El tiempo uno (T1) o *retest* consistió en administrar el PedsQL™ NM 3.0 a los 10-15 días del T0 solo a los pacientes estables, valorado con el Global Rating of Change (GROC), según una escala ordinal con 3 categorías.<sup>19-21</sup> Se le preguntó al familiar: “¿Cómo se encuentra su hijo desde la última evaluación: mejor, igual o peor?”. Se consideraron estables los sujetos que respondieron “Igual”. El T1 se realizó mediante mensajería telefónica, para disminuir el número de visitas al hospital.<sup>22</sup>

Sobre la factibilidad de la herramienta, la validez de contenido se evaluó en los primeros 32 sujetos incluidos y sus cuidadores, mediante

preguntas sobre el contenido y la redacción del cuestionario, la necesidad de ayuda y el tiempo que tardaron en completarlo. Se estableció que debían responder al menos el 80 % para que la herramienta se considerara válida y representativa de la población objetivo.<sup>23-25</sup> Para valorar la interpretabilidad, se consideró efecto suelo y techo si más del 15 % de todos los participantes obtuvieron el mínimo o máximo valor en los ítems del cuestionario en T0.<sup>26</sup>

Con respecto a la confiabilidad de la herramienta, para evaluar la consistencia interna se utilizó el coeficiente alfa de Cronbach de los puntajes del PedsQL™ NM 3.0 en T0. Se consideró aceptable un valor entre 0.7 y 0.95.<sup>26,27</sup> Valores de dicho coeficiente > 0.7 permiten la comparación de grupos, pero para uso individual deben ser superiores a 0.9.

Para la confiabilidad *test-retest*, se consideró al grupo de pacientes estables según la GROC en T1.<sup>22</sup> Se calculó el CCI con sus respectivos IC 95 %.<sup>12</sup> Se utilizó un modelo de efectos aleatorios de 2 vías (CCI 2,1). Se consideró confiabilidad aceptable un CCI  $\geq 0,70$ .<sup>26</sup>

El error de medición fue expresado como el error estándar de medición (EEM) ( $DE \times \sqrt{1 - ICC}$ )<sup>27</sup> y como mínimo cambio detectable (MCD) ( $SEM \times 1.96 \times \sqrt{2}$ ).<sup>28-31</sup>

Las diferencias de cada medición entre T0 y T1 frente a la media de ambas mediciones se expresaron en gráficos de Bland Altman, con sus IC 95 %.<sup>32-34</sup>

Para valorar la validez de constructo, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, según correspondiera. Los coeficientes > 0,50, 0,50-0,30 y < 0,30 se consideraron fuertes, moderados y pobres, respectivamente.<sup>35</sup> Se consideró validez de constructo aceptable la correspondencia de al menos el 75 % de las hipótesis establecidas.<sup>26</sup> Esta propiedad también fue evaluada mediante el contraste de grupos conocidos. Para las comparaciones se utilizó prueba *t* de student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney, según correspondiera. Considerando la experiencia clínica de las investigadoras y lo reportado en la literatura,<sup>4,6</sup> se plantearon hipótesis para evaluar las diferencias según la edad, deambulaci3n y necesidad de soporte ventilatorio. Las hipótesis se reportan con su puesta a prueba en la secci3n de resultados.

Las variables continuas con distribuci3n normal se reportaron como media y desviaci3n est3ndar (DE), o se utiliz3n mediana y rango

intercuartílico (RIC). Las variables categóricas se reportaron como número de presentación y porcentaje. Para determinar la distribución de la muestra se utilizó el test de Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov, según correspondiera. Se consideró significativo un p-valor < 0,05. Para el análisis de los datos se utilizó el software IBM SPSS Macintosh, versión 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## RESULTADOS

Entre el 19 de marzo de 2019 y el 9 de marzo de 2020 se reclutaron 335 participantes, de los cuales 71 no cumplieron los criterios de inclusión y 77 fueron excluidos. Se analizaron 187 niños con sus familiares. Dos niños de 2-4 años, traqueotomizados y con ventilación permanente, que no podían comunicarse, fueron eliminados, ya que sus padres no pudieron reportar su estado y completar el cuestionario. Veinticuatro (13,0 %) no participaron de la evaluación de T1 (Figura 1).

Este grupo no fue considerado en los análisis longitudinales, pero sí para la valoración del resto de las propiedades psicométricas.

En la Tabla 1 se describen las características de los participantes.

Para analizar la factibilidad se incluyeron 32 sujetos. Seis eran mujeres y la mediana de edad fue de 10 años (RIC 5-14). El tiempo medio para completar el cuestionario fue de 4 minutos y 21 segundos (DE: 1 minuto, 28 segundos). En general los participantes comprendieron fácilmente su contenido. Solo 9 requirieron ayuda y fueron respondidos por el familiar debido a la edad del participante.

Sobre la impresión de la herramienta, 17 niños opinaron que preguntaba sobre cosas que les suceden diariamente y 29 familiares consideraron que cubría los aspectos más importantes de la condición de su hijo. Veintiún niños reportaron entender las preguntas y 30 familiares consideraron que estaban bien redactadas.

Figura 1. Flujograma

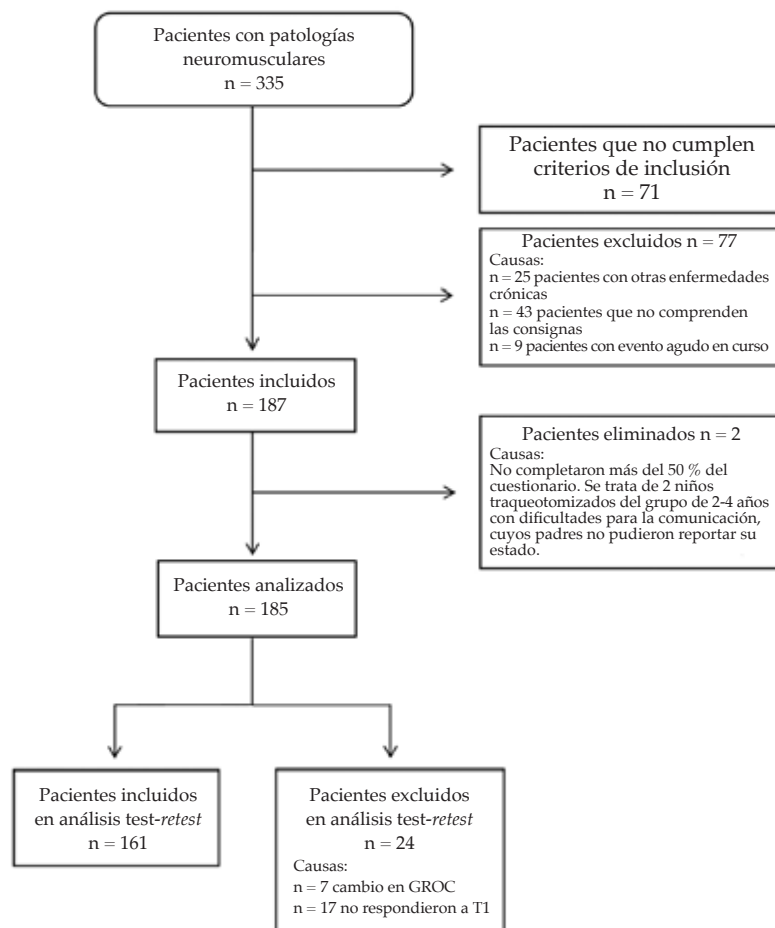


TABLA 1. Características de los participantes

Datos demográficos	Todos n = 185	T1 Completos n = 161	T1 Excluidos n = 24	Valor-p
Sexo masculino, n (%)	118 (63,8)	102 (63,4)	16 (66,7)	0,753
Edad, mediana (RIC), años	10 (6 - 13)	10 (6 - 13)	8 (6 - 12,75)	0,72
Edad en años por categorías, n (%)				0,549
2 a 4	28 (15,1)	26 (16,1)	2 (8,3)	
5 a 7	38 (20,5)	31 (19,3)	7 (29,2)	
8 a 12	64 (34,6)	55 (34,2)	9 (37,5)	
13 a 18	55 (29,7)	49 (30,4)	6 (25,0)	
Localidad, n (%)				0,316
CABA	13 (7,0)	13 (8,1)	0 (0)	
Gran Buenos Aires	83 (44,9)	73 (45,3)	10 (41,7)	
PBA e interior del país	89 (48,2)	75 (46,6)	14 (58,3)	
Escolaridad, n (%)				0,881
Ninguna	12 (6,5)	10 (6,2)	2 (8,3)	
Común	164 (88,6)	143 (88,8)	21 (87,5)	
Especial	3 (1,6)	3 (1,9)	0 (0)	
Domiciliaria	6 (3,2)	5 (3,1)	1 (4,2)	
Madre como familiar acompañante del niño, n (%)	165 (89,2)	142 (88,2)	23 (95,8)	0,479
Escolaridad del familiar acompañante, n (%)				0,6
Primaria incompleta	4 (2,2)	4 (2,5)	0 (0)	
Primaria completa	52 (28,1)	43 (26,7)	9 (37,5)	
Secundaria completa	76 (41,1)	68 (42,2)	8 (33,3)	
Terciario/universitario completo	53 (28,6)	46 (28,6)	7 (29,2)	
Características clínicas	Todos n = 185	T1 Completos n = 161	T1 Excluidos n = 24	Valor-p
Cobertura médica, n (%)	163 (88,1)	142 (76,7)	21 (87,5)	0,701
Edad de inicio de los síntomas, mediana (RIC), meses	12 (6 - 36)	12 (6 - 36)	12 (4,5 - 45)	0,871
Edad de diagnóstico, mediana (RIC), meses	36 (18 - 72)	36 (18 - 72)	48 (23 - 72)	0,287
Diagnóstico, n (%)				0,337
DMD/DMB	54 (29,2)	47 (29,2)	7 (29,2)	
AME	63 (34,1)	57 (35,4)	6 (25)	
Otras distrofias musculares	26 (14,1)	21 (13)	5 (20,8)	
Miopatías	20 (10,8)	19 (11,8)	1 (4,2)	
Otros	22 (11,9)	17 (10,6)	5 (20,8)	
Toma medicación para su condición, n (%)	109 (58,9)	98 (60,8)	12 (50)	0,568
Deambula, n (%)	94 (50,8)	82 (50,9)	12 (50)	0,932
Traqueostomía, n (%)	9 (4,9)	4 (2,5)	5 (20,8)	0,002
Soporte ventilatorio, n (%)				0,489
Ninguno	146 (78,9)	125 (77,6)	21 (87,5)	
Parcial	34 (18,4)	31 (19,2)	3 (12,5)	
Total	5 (2,7)	5 (3,10)	0 (0)	
PEDsQL genérico niño, mediana (RIC), puntos (*)	67,4 (54,3 - 78,3)	67,4 (54,5 - 78,3)	70,1 (47,8 - 78,5)	0,727
PEDsQL genérico familiar, media (DE), puntos	61,4 (50 - 72,8)	61,9 (51,6 - 72,8)	56,9 (42,9 - 67,9)	0,139
Escala Vignos, mediana (RIC), puntaje	6,5 (3 - 9)	6,5 (3 - 9)	7,5 (3 - 9)	0,59
Escala Brooke, mediana (RIC), puntaje	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2,5 (2 - 3)	0,627
PGCP niño 5-7 años, mediana (RIC), puntaje (**)	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	0,786
PGCP niño >7 años, mediana (RIC), puntaje (***)	9 (7 - 10)	9 (7 - 10)	9,5 (8 - 10)	0,178
PGCP kinesiólogo, mediana (RIC), puntaje	1 (0 - 3)	1 (0 - 3)	1 (1 - 3)	0,749
PGCP familiar, mediana (RIC), puntaje	8 (7 - 9)	8 (7 - 9,25)	8 (7 - 9)	0,484

T1: retest; CABA: Ciudad Autónoma de la Ciudad de Buenos Aires; RIC: rango intercuartílico; DMD: distrofia muscular de Duchenne; DMB: distrofia muscular de Becker; AME: atrofia muscular espinal; PEDsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*<sup>™</sup>; PGCP: percepción global de la condición del paciente.

\* Calculado con una n = 157 (niños de 5-18 años).

\*\* Calculado con una n = 38 (rango de posibles valores: 0-2).

\*\*\* Calculado con una n = 119 (rango de posibles valores: 0-10).



Sobre la consistencia interna, el coeficiente alfa de Cronbach resultó aceptable con valores de 0,82 y 0,87 para niños y familiares respectivamente. En la *Tabla 2* se presentan los coeficientes por dominio para los diferentes grupos etarios en T0.

Para valorar la confiabilidad test-retest fueron considerados 161 participantes (95,8 %), quienes reportaron estar estables. La mediana de días entre T0 y T1 fue de 15 (RIC 13-19). El CCI (2,1) en la versión niños resultó de 0,704 (IC al 95 %: 0,670 - 0,780) y en la versión familiar 0,829 (IC al 95 %: 0,773 - 0,871), valores considerados aceptables. En la *Tabla 2* se reportan los CCI (2,1) del puntaje total y por dominio del PedsQL™ NM 3.0 con los EEM y MCD. Los gráficos de Bland Altman de ambas versiones se presentan en la *Figura 2*.

Sobre la validez del constructo, en la *Tabla 3* se presentan los coeficientes de correlación de Spearman para los contrastes entre las dos versiones del PedsQL™ NM 3.0 y los criterios de correlación seleccionados. Globalmente se probaron 8 de las 11 hipótesis establecidas (72,7 %). En la *Tabla 3* se reportan los resultados del contraste de grupos conocidos. Se probaron las hipótesis sobre las diferencias de CVRS en padres de niños deambuladores o no, y las relacionadas con el soporte ventilatorio en ambas versiones.

En la *Tabla 4* se presentan los puntajes del PedsQL™ NM 3.0 total y por dominio para los diferentes grupos etarios de las versiones niño y familiar. Sobre la interpretabilidad, la media del PedsQL™ NM 3.0 en los 157 niños que completaron la encuesta en T0 fue de 73,78 puntos. El promedio de los cuestionarios de 185 familiares en T0 fue de 67,7 puntos. Dos pacientes y dos padres presentaron efecto techo.

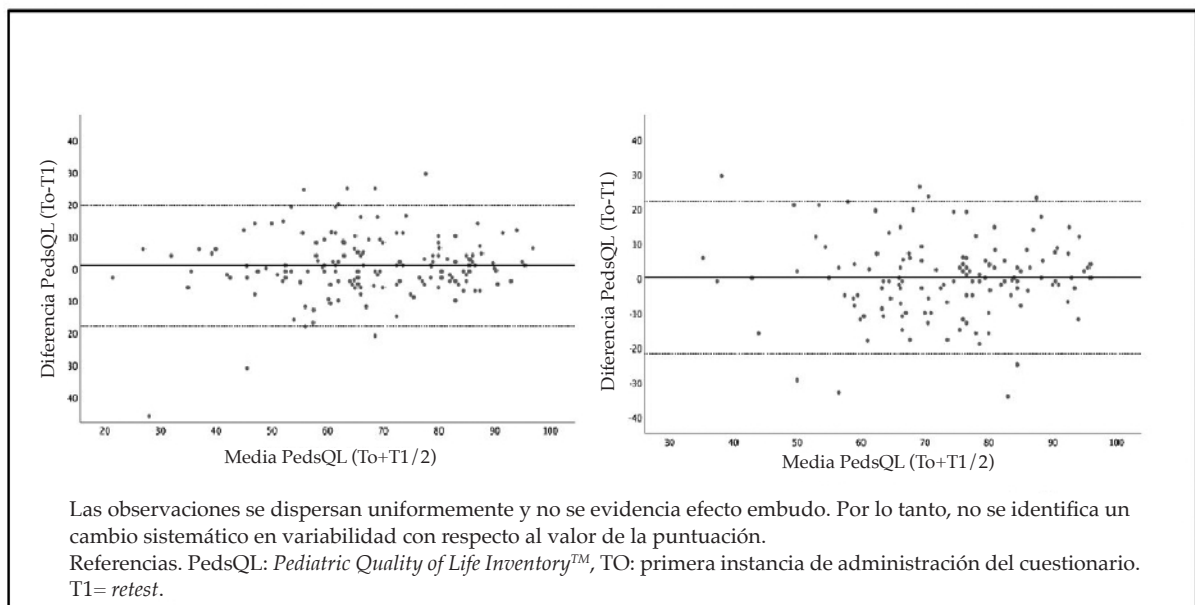
## DISCUSIÓN

Los resultados de la validación de las propiedades psicométricas del PedsQL™ NM 3.0 fueron satisfactorios para la versión de niños y padres.

Ambas versiones del cuestionario mostraron una consistencia interna aceptable, similar a lo informado por otros autores.<sup>4-10</sup>

Los valores del test-retest fueron aceptables y demostraron que la herramienta es confiable para evaluar pacientes clínicamente estables. La versión niños mostró menor confiabilidad, principalmente en los dominios “La comunicación” y “Acerca de nuestra familia”. Esto fue similar a otras validaciones del cuestionario, lo que limitaría su utilidad para evaluar dichos aspectos particulares.<sup>4-6,10</sup>

FIGURA 2. Gráficos de Brand-Altman, Peds QL Módulo Neuromuscular™. A la izquierda versión para familiares y a la derecha versión para niños



Sobre la validez del constructo, se observó fuerte correlación entre el PedsQL™ 4.0 y el PedsQL™ NM 3.0 en la versión padres y niños, al igual que en otras validaciones.<sup>4-6</sup> La versión genérica aporta más información acerca del aspecto social, emocional y escolar de los niños. Posiblemente, la utilización de ambas escalas permita una valoración más integral de la CVRS.

Las ENM son patologías crónicamente discapacitantes. Los niños afectados presentan adaptaciones y/o compensaciones que no son percibidas igual por sus cuidadores. Similar a otras validaciones, los puntajes obtenidos en las encuestas de los padres fueron menores que los de sus hijos.<sup>4,5,7-9</sup> Considerando esto, se estableció correlación pobre entre la PGCPf y el cuestionario

TABLA 2. Consistencia interna y confiabilidad test-retest

Versión niño									
PEDsQL Neuromuscular™	n	Alfa de Cronbach	n	T0 media (DE)	T1 media (DE)	CCI (IC 95 %)	EEM	MCD 95	
Global	109	0,822	135	74,0 (14,7)	73,7 (14,4)	0,704 (0,67 - 0,780)	8	22,17	
2-4 años	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
5-7 años	37	0,861	31	73,8 (17,6)	70,2 (17,0)	0,717 (0,494 - 0,852)	9,36	25,95	
8-12 años	58	0,843	55	74,6 (15,5)	74,4 (15,3)	0,745 (0,599 - 0,843)	7,82	21,69	
13-18 años	51	0,789	49	73,5 (11,7)	75,1 (11,2)	0,716 (0,548 - 0,829)	6,23	17,28	
Acerca de mi enfermedad NM	149	0,801	161	75,2 (14,9)	74,4 (14,9)	0,769 (0,725 - 0,862)	7,16	19,85	
2-4 años	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
5-7 años	37	0,861	31	73,8 (17,6)	70,2 (17,0)	0,717 (0,494 - 0,852)	9,36	25,95	
8-12 años	59	0,756	55	76,6 (14,9)	75,4 (15,5)	0,674 (0,499 - 0,796)	8,51	23,58	
13-18 años	53	0,761	49	74,4 (13,2)	76,0 (12,4)	0,769 (0,625 - 0,862)	6,34	17,58	
La comunicación	118	0,738	161	68,9 (27,3)	71,3 (26,5)	0,547 (0,318 - 0,716)	18,37	50,93	
2-4 años	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
5-7 años	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
8-12 años	63	0,701	55	68,8 (27,8)	70,5 (27,1)	0,614 (0,416 - 0,756)	17,27	47,87	
13-18 años	55	0,784	49	68,9 (27)	72,1 (26,2)	0,547 (0,318 - 0,716)	18,17	50,37	
Acerca de las opciones de mi familia	114	0,624	161	72,6 (20,9)	73 (20,4)	0,648 (0,450 - 0,785)	12,43	34,45	
2-4 años	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
5-7 años	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
8-12 años	62	0,72	55	71,8 (24,3)	73,3 (22)	0,660 (0,477 - 0,788)	14,17	39,27	
13-18 años	52	0,382	49	73,4 (16,6)	74,1 (15,7)	0,648 (0,450 - 0,785)	9,85	27,3	
Versión familiar									
Global	156	0,873	161	68,5 (16,7)	67,6 (15,8)	0,829 (0,773 - 0,871)	6,9	19,14	
2-4 años	21	0,736	26	69,1 (17,9)	68,6 (16,2)	0,710 (0,449 - 0,859)	9,64	26,71	
5-7 años	34	0,915	31	68,8 (18)	67,3 (17,7)	0,906 (0,816 - 0,953)	5,52	15,29	
8-12 años	54	0,828	55	70,7 (14,2)	69,1 (14,8)	0,837 (0,737 - 0,902)	5,73	15,89	
13-18 años	47	0,899	49	65,4 (17,8)	65,6 (15,6)	0,832 (0,721 - 0,902)	7,29	20,22	
Acerca de la enfermedad NM	161	0,83	161	70,1 (16,6)	68,9 (16,2)	0,833 (0,778 - 0,875)	6,78	18,8	
2-4 años	22	0,729	26	73,5 (13,1)	72,1 (15,5)	0,763 (0,540 - 0,886)	6,37	17,68	
5-7 años	34	0,891	31	69,6 (19,3)	68,1 (18,3)	0,932 (0,864 - 0,966)	5,03	13,95	
8-12 años	58	0,784	55	71,3 (15,5)	69,8 (15,5)	0,802 (0,683 - 0,879)	6,89	19,11	
13-18 años	47	0,85	49	67,2 (17,5)	66,8 (16)	0,811 (0,687 - 0,889)	7,61	21,09	
La comunicación	180	0,85	161	64,7 (32,3)	61,8 (32,1)	0,686 (0,595 - 0,759)	18,1	50,17	
2-4 años	25	0,931	26	73,5 (39,1)	52,9 (40,8)	0,692 (0,425 - 0,849)	21,7	60,15	
5-7 años	38	0,832	31	68,3 (30,2)	71,5 (27,8)	0,693 (0,455 - 0,839)	16,73	46,38	
8-12 años	62	0,741	55	69,5 (28,6)	64,1 (27,7)	0,675 (0,501 - 0,796)	16,3	45,19	
13-18 años	55	0,897	49	57,6 (33,1)	58 (33)	0,680 (0,494 - 0,806)	18,72	51,9	
Acerca de las opciones de nuestra familia	178	0,694	161	67 (21,4)	66,7 (21,8)	0,740 (0,661 - 0,803)	10,91	30,2	
2-4 años	27	0,489	26	68,7 (18,7)	66,7 (21,8)	0,726 (0,479 - 0,867)	9,79	27,13	
5-7 años	36	0,791	31	66,1 (20,9)	61,5 (22,5)	0,659 (0,408 - 0,819)	12,2	33,8	
8-12 años	62	0,604	55	69,4 (20,3)	69,9 (20,3)	0,782 (0,653 - 0,867)	9,48	26,27	
13-18 años	53	0,753	49	63,9 (24,1)	66,6 (23)	0,758 (0,609 - 0,856)	11,85	32,86	

DE: desviación estándar. EEM: error estándar de medición. CCI: coeficiente de correlación intraclase. MCD 95 %: mínimo cambio detectable. PEDsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*™. NM: neuromuscular. NA: no aplica. T0: primer tiempo de aplicación del cuestionario. T1: *retest*.

de niños, que no se corroboró, aunque obtuvo un valor cercano al punto de corte. La correlación pobre obtenida entre las escalas de Vignos y Brooke con el dominio funcional "Acerca de mi enfermedad neuromuscular" y las diferencias

al comparar CVRS entre niños deambuladores o no y sus cuidadores demuestra que los pacientes están adaptados a su condición y no la perciben como un problema.<sup>36-38</sup> El compromiso respiratorio parece impactar más en la CVRS, ya que se

TABLA 3. Validez de constructo: hipótesis de correlación y puesta a prueba para la versión niño y familiar

Versión niño															
PedsQL NM	n	PedsQL Genérico	n	Escala Vignos	n	Escala Brooke	n	PGCP kinesiólogo	n	PGCP familiar	n				
				<b>H1:</b> Correlación positiva fuerte				<b>H2:</b> Correlación positiva pobre							
Global	157	<b>0,624</b>							157	0,306	157				
2-4 años		NC									NC				
5-7 años	38	0,663							38	0,203	38				
8-12 años	64	0,643							64	0,314	64				
13-18 años	55	0,587							55	0,377	55				
				<b>H3:</b> Correlación negativa pobre		<b>H4:</b> Correlación negativa pobre		<b>H5:</b> Correlación negativa pobre							
Acerca de mi enfermedad NM			157	<b>-0,169</b>	157	<b>-0,175</b>	157	<b>-0,152</b>							
2-4 años				NA		NA		NA							
5-7 años			38	0,01	38	-0,056	38	-0,361							
8-12 años			64	-0,314	64	-0,33	64	-0,016							
13-18 años			55	-0,169	55	-0,141	55	-0,142							
Versión familiar															
PedsQL NM	n	PedsQL Genérico	n	Escala Vignos	n	Escala Brooke	n	PGCP kinesiólogo	n	PGCP familiar	n	PedsQL NM niño			
				<b>H6:</b> Correlación positiva fuerte				<b>H7:</b> Correlación positiva fuerte				<b>H11:</b> Correlación positiva moderada			
Global	185	<b>0,691</b>							185	0,293	185	<b>0,446</b>			
2-4 años	28	0,428							28	-0,067	NA	NA			
5-7 años	38	0,816							38	0,452	38	0,439			
8-12 años	64	0,732							64	0,086	64	0,439			
13-18 años	55	0,71							55	0,5	55	0,444			
				<b>H8:</b> Correlación negativa moderada		<b>H9:</b> Correlación negativa moderada		<b>H10:</b> Correlación negativa moderada							
Acerca de la enfermedad NM			185	<b>-0,475</b>	185	<b>-0,437</b>	185	-0,291							
2-4 años			28	-0,368	28	-0,382	28	-0,509							
5-7 años			38	-0,381	38	-0,377	38	-0,505							
8-12 años			64	-0,624	64	-0,51	64	-0,025							
13-18 años			55	-0,449	55	-0,479	55	-0,265							

PGCP: percepción global de la condición del paciente. PedsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*™. NM: neuromuscular.

NC: no corresponde. H: hipótesis.

Se resaltan las 8 de 11 (72,7 %) hipótesis corroboradas del PedsQL NM (en negrita).

Todas las medidas de correlación fueron expresadas utilizando el coeficiente Rho de Spearman.

TABLA 3. (Continuación)

Validez de Constructo. Contraste de grupos conocidos			
<b>H12: Puntaje total es mayor en niños de 2-13 años en comparación con los del subgrupo de 14-18 años.</b>			
PedsQL NM del niño	n	Mediana (RIC)	p = 0,984
Niños de 2- 13 años	114	74,5 (62,5 - 86)	
Niños de 14-18 años	43	75 (66 - 84)	
<b>H13: Puntaje total es mayor en padres de niños de 2-13 años en comparación con los del subgrupo de 14-18 años.</b>			
PedsQL NM del familiar	n	Mediana (RIC)	p = 0,155
Padres de niños de 2-13 años	142	69,5 (60 - 81)	
Padres de niños de 14-18 años	43	67 (49-81)	
<b>H14: Puntaje total es menor en niños no deambuladores en comparación con los deambuladores.</b>			
PedsQL NM del niño	n	Media (DE)	p = 0,43
No deambuladores	73	72,7 (15,3)	
Deambuladores	84	74,7 (15,7)	
<b>H15: Puntaje total es menor en padres de niños no deambuladores en comparación con los deambuladores.</b>			
PedsQL NM del familiar	n	Mediana (RIC)	p<0,001
No deambuladores	91	62 (51 - 71)	
Deambuladores	94	77,5 (67-86)	
<b>H16: Puntaje total es menor en niños que requieren soporte ventilatorio en comparación con los que no presentan soporte ventilatorio.</b>			
PedsQL NM del niño	n	Mediana (RIC)	p = 0,03
Con requerimiento de soporte ventilatorio	32	68,8 (61,8 - 80,7)	
Sin requerimiento de soporte ventilatorio	125	77 (66 - 87)	
<b>H17: Puntaje total es menor en padres de niños que requieren soporte ventilatorio en comparación con los que no presentan soporte ventilatorio.</b>			
PedsQL NM del familiar	n	Mediana (RIC)	p = 0,002
Con requerimiento de soporte ventilatorio	39	60 (51 - 72)	
Sin requerimiento de soporte ventilatorio	146	71 (60,7 - 82,2)	

PEDsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*<sup>TM</sup>. NM: neuromuscular. H: hipótesis. RIC: rango intercuartílico. DE: desviación estándar.

obtuvieron diferencias significativas del puntaje del cuestionario en niños y padres con soporte ventilatorio.

La correlación del cuestionario de los familiares y la PGCPf no obtuvo los resultados esperados, posiblemente porque el familiar reportó cómo se encontraba su hijo en el último mes, considerando aspectos vinculares y emocionales no incluidos en esta herramienta. La PGCPk y la dimensión "Acerca de la enfermedad neuromuscular de mi hijo" tampoco alcanzaron la correlación planteada. Esto podría explicarse porque la primera compara el estado actual del paciente respecto a la última consulta a los 6 meses, mientras que la segunda lo valora en el último mes. Bach observó que la apreciación de los cuidadores sobre la CVRS de niños con AME I es significativamente mayor a la percibida por sus médicos.<sup>38</sup>

A diferencia de la versión española<sup>7-9</sup>, las medias de puntuaciones fueron superiores a 60 puntos, con excepción del dominio "La comunicación" de la versión familiar del grupo de

13-18 años, que fue de 55 puntos. Como sugiere Girabent-Farré, esto podría relacionarse con aspectos psicosociales y comunicativos propios de la adolescencia.<sup>9</sup> Al explorar la CVRS según la edad, no hubo diferencias en ambas versiones.

Este trabajo cuenta con limitaciones. El *retest* no fue realizado presencialmente, ya que casi la mitad de los pacientes incluidos no residían cerca del hospital. Por esto, no podemos asegurar que las respuestas de los niños hayan sido autoadministradas, particularmente en la población de 5-7 años, que necesita de un adulto que administre las preguntas sin interferir en sus respuestas.

Por otro lado, la muestra de 2-4 y 5-7 años fue menor respecto al resto. Esto podría deberse a que uno de los criterios de inclusión era una evaluación previa y muchas ENM suelen diagnosticarse luego de la primera infancia. Coincidentemente, la mediana de edad fue de 10 años.

Este estudio también cuenta con fortalezas. A partir de estos resultados, contamos con una



herramienta válida para medir objetivamente CVRS en la población pediátrica argentina con ENM. La realización de este estudio en un hospital público de referencia nacional permitió reclutar niños de todo el país, a pesar de la baja prevalencia de estas enfermedades en la población general.

En investigaciones futuras, es importante evaluar la utilidad del cuestionario PedsQL™ NM 3.0 en el seguimiento evolutivo de niños con estas patologías y/o como instrumento de medición en nuevos proyectos científicos que se desarrollen en el país.

Tabla 4. Valoración de la interpretabilidad

Versión niño					
PEDsQL Neuromuscular™	n	Media (DE)	Valores min.-máx.	Suelo n (%)	Techo n (%)
<b>Niño</b>					
Global	157	73,78 (15,5)	14,7 - 100	0 (0)	2 (1,3)
2-4 años	NA	NC	NC	NC	NC
5-7 años (*)	38	70,6 (20,3)	14,7 - 100	0 (0)	2 (5,3)
8-12 años (*)	64	75,0 (14,8)	36 - 99	0 (0)	0 (0)
13-18 años (*)	55	74,5 (12,1)	51 - 96	0 (0)	0 (0)
Acerca de mi enfermedad neuromuscular	157	74,7 (15,7)	14,7 - 100	0 (0)	2 (1,3)
2-4 años	NA	NC	NC	NA	NC
5-7 años (*)	38	70,6 (20,3)	14,7 - 100	0 (0)	2 (5,3)
8-12 años (*)	64	76,7 (14,2)	36,8 - 98,5	0 (0)	0 (0)
13-18 años	55	75,4 (13,4)	48,5 - 97,0	0 (0)	0 (0)
La comunicación	118	69,5 (27,4)	0 - 100	2 (1,7)	29 (24,6)
2-4 años	NA	NC	NC	NC	NC
5-7 años	NA	NC	NC	NC	NC
8-12 años	64	70,0 (27,9)	0 - 100	2 (3,1)	16 (25,0)
13-18 años	55	69,0 (27,2)	8,3 - 100	0 (0)	13 (23,6)
Acerca de las opciones de mi familia	18	74,0 (20,5)	20 - 100	0 (0)	19 (16,1)
2-4 años	NC	NC	NC	NC	NC
5-7 años	NC	NC	NC	NC	NC
8-12 años	64	73,1 (23,5)	20 - 100	0 (0)	12 (18,7)
13-18 años	55	75,1 (16,6)	40 - 100	0 (0)	7 (12,7)
<b>Versión familiar</b>					
Global	185	67,7 (17,0)	5 - 100	0 (0)	2 (1,1)
2-4 años	28	68,1 (17,7)	5 - 88,1	0 (0)	0 (0)
5-7 años (*)	38	65,9 (18,9)	25 - 100	0 (0)	1 (2,6)
8-12 años (*)	64	71,0 (13,5)	35 - 96	0 (0)	0 (0)
13-18 años (*)	55	64,9 (18,6)	20 - 100	0 (0)	1 (1,8)
Acerca de la enfermedad neuromuscular	185	69,4 (16,8)	176 - 100	0 (0)	2 (1,1)
2-4 años (*)	28	72,0 (13,8)	48,5 - 92,6	0 (0)	0 (0)
5-7 años (*)	38	67,1 (20,0)	17,6 - 100	0 (0)	1 (2,6)
8-12 años (*)	64	71,3 (14,8)	30,9 - 97	0 (0)	0 (0)
13-18 años	55	67,5 (18,0)	22 - 100	0 (0)	1 (1,8)
La comunicación	185	64,0 (32,4)	0 - 100	16 (8,6)	42 (22,7)
2-4 años	28	63,6 (38,3)	0 - 100	5 (17,8)	8 (28,6)
5-7 años	38	65,1 (31)	0 - 100	3 (7,9)	7 (18,4)
8-12 años	64	70,6 (27,4)	8,3 - 100	0 (0)	17 (26,6)
13-18 años	55	55,7 (34,6)	0 - 100	8 (14,5)	10 (18,2)
Acerca de las opciones de nuestra familia	185	65,7 (22,2)	10 - 100	0 (0)	15 (8,1)
2-4 años (*)	28	67,8 (18,4)	35 - 100	0 (0)	2 (7,1)
5-7 años (*)	38	62,1 (23,5)	15 - 100	0 (0)	2 (5,3)
8-12 años (*)	64	70,4 (19,5)	15 - 100	0 (0)	6 (9,4)
13-18 años (*)	55	61,5 (25,2)	10 - 100	0 (0)	5 (9,1)

RIC: rango intercuartílico; DMD: distrofia muscular de Duchenne; DMB: distrofia muscular de Becker;

AME: atrofia muscular espinal; PEDsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*™. NM: neuromuscular.

(\*) Valores expresados como media y desviación estándar (DE). NC: no corresponde.

## CONCLUSIONES

La versión en español para Argentina del cuestionario PedsQL™ NM 3.0 para niños y padres presenta valores aceptables de confiabilidad, consistencia interna y validez del constructo. Su uso es recomendable para comparación de grupos y utilizando el puntaje total o su primer dominio “Acerca de mi enfermedad neuromuscular”, en contextos clínicos o de investigación. ■

## Agradecimientos:

Al Prof. Lic. Andreu Mauro, por el asesoramiento metodológico y estadístico.

A los pacientes y las familias que participaron en este estudio.

A los profesionales del Servicio de Kinesiología y del Programa de Atención, Docencia e Investigación de Pacientes con Enfermedades Neuromusculares del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

## REFERENCIAS

1. Febrer Rotger A. Rehabilitación de las enfermedades neuromusculares en la infancia. Madrid: Panamericana; 2015.
2. Schwartzmann L. Calidad de vida relacionada con la Salud: Aspectos conceptuales. *Cienc Enferm.* 2003; 9(2):9-21.
3. Roizen M, Rodríguez S, Bauer G, Medin G, et al. Initial validation of the Argentinean Spanish version of the PedsQL™ 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.
4. Hu J, Jiang L, Hong S, Cheng L, et al. Reliability and validity of the Chinese version of the pediatric quality of life inventory (PedsQL™) 3.0 neuromuscular module in children with Duchenne muscular dystrophy. *Health Qual Life Outcomes.* 2013; 11:47.
5. Davis S, Hynan L, Limbers C, Andersen C, et al. The PedsQL™ in Pediatric Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: Feasibility, Reliability, and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Neuromuscular Module and Generic Core Scales. *J Clin Neuromusc Dis.* 2010; 11(3):97-109.
6. Iannaccone S, Hynan L, Morton A, Buchanan R, et al. The PedsQL™ in Pediatric Patients with Spinal Muscular Atrophy: Feasibility, Reliability, and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscul Disord.* 2009; 19(12):805-12.
7. Girabent-Farrés M, Monné-Guasch L, Bagur-Calafat C, Fagoaga Mata J. Traducción y validación al español del módulo neuromuscular de la escala Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL): evaluación de la calidad de vida percibida por padres de niños de 2-4 años con enfermedades neuromusculares. *Rev Neurol.* 2018; 66(3):81-8.
8. Girabent-Farrés M, Bagur-Calafat C, Amor-Barbosa M, Natera-de Benito D, et al. Traducción y validación al español del módulo neuromuscular de la escala Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL): evaluación de la calidad de vida autopercebida por niños de 5-7 años con enfermedades neuromusculares y por sus padres. *Rev Neurol.* 2019; 69(11):442-52.
9. Girabent-Farrés M, Fagoaga J, Amor-Barbosa M, Bagur-Calafat C. Traducción y validación al español del módulo neuromuscular de la escala Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL): evaluación de la calidad de vida autopercebida por niños de 8-18 años con enfermedades neuromusculares y por sus padres. *Rev Neurol.* 2018; 67(11):425-35.
10. Thongsing A, Suksangkarn Y, Sanmaneechai O. Reliability and validity of the Thai pediatric quality of life inventory™ 3.0 neuromuscular module. *Health Qual Life Outcomes.* 2020; 18(1):243.
11. Vaidya S, Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual Life Res.* 2018; 27(12):3087-94.
12. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res.* 2010; 19(4):539-49.
13. Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL, Ostelo RW, et al. Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties: a scoring system for the COSMIN checklist. *Qual Life Res.* 2012; 21(4):651-7.
14. Varni JW. Scaling and Scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory™ PedsQL™. Lyon: Mapi Research Trust; 2007. [Acceso: 11 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.pedsq.org/PedsQL-Scoring.pdf>
15. Fairclough DL, Cella DF. Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G): non-response to individual questions. *Qual Life Res.* 1996; 5(3):321-9.
16. Brooke MH, Griggs RC, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical Trial in duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle Nerve.* 1981; 4(3):186-97.
17. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2010; 63(7):737-45.
18. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016; 15(2):155-63.
19. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertain the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials.* 1989; 10(4):407-15.
20. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the Clinical Importance of Symptomatic Improvements. *Arch Intern Med.* 1993; 153(11):1337-42.
21. Feinstein AR, Josephy BR, Wells CK. Scientific and clinical problems in indexes of functional disability. *Ann Intern Med.* 1986; 105(3):413-20.
22. Dunaway S, Montes J, Montgomery M, Battista V, et al. Reliability of telephone administration of the PedsQL Generic Quality of Life Inventory and Neuromuscular Module in spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscul Disord.* 2010; 20(3):162-5.
23. Terwee CB, Prinsen CAC, Chiarotto A, Westerman, et al. COSMIN methodology for evaluating the content validity of patient-reported outcome measures: a Delphi study. *Qual Life Res.* 2018; 27(5):1159-70.
24. De Vet HC, Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL. Measurement in medicine: a practical guide. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
25. Altman DG. Statistics in medical journals: some recent trends. *Stat Med.* 2000; 19(23):3275-89.
26. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties

- of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol.* 2007; 60(1):34-42.
27. Tavakol M, Dennick R. Making sense of Cronbach's alpha. *Int J Med Educ.* 2011; 2:53-5.
28. Stratford P. Reliability: consistency or differentiating among subjects? *Phys Ther.* 1989; 69(4):299-300.
29. Beckerman H, Roebroeck ME, Lankhorst GJ, Becher JG, et al. Smallest real difference, a link between reproducibility and responsiveness. *Qual Life Res.* 2001; 10(7):571-8.
30. De Vet HC, Bouter LM, Bezemer PD, Beurskens AJ. Reproducibility and responsiveness of evaluative outcome measures. Theoretical considerations illustrated by an empirical example. *Int J Technol Assess Health Care.* 2001; 17(4):479-87.
31. De Vet HC, Terwee CB, Ostelo RW, Beckerman H, et al. Minimal changes in health status questionnaires: distinction between minimally detectable change and minimally important change. *Health Qual Life Outcomes.* 2006; 4:54.
32. Bland JM, Altman DG. A note on the use of the intraclass correlation coefficient in the evaluation of agreement between two methods of measurement. *Comput Biol Med.* 1990; 20(5):337-40.
33. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* 1999; 8(2):135-60.
34. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia Med (Zagreb).* 2015; 25(2):141-51.
35. Prinsen CAC, Mokkink LB, Bouter LM, Alonso J, et al. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. *Qual Life Res.* 2018; 27(5):1147-57.
36. Uttley L, Carlton J, Woods HB, Brazier J. A review of quality of life themes in Duchenne muscular dystrophy for patients and carers. *Health Qual Life Outcomes.* 2018; 16(1):237.
37. Wei Y, Speechley K, Campbell C. Health-Related Quality of Life in Children with Duchenne Muscular Dystrophy: A Review. *J Neuromuscul Dis.* 2015; 2(3):313-24.
38. Bach JR, Vega J, Majors J, Friedman A. Spinal muscular atrophy type 1 quality of life. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003; 82(2):137-42.

# Validation of the Pediatric Quality of Life Inventory™, Neuromuscular Module, version 3.0 in Spanish for Argentina

Julietta Mozzoni, B.S.<sup>a,b</sup>, Soledad Gómez, B.S.<sup>a,b</sup>, M. Soledad Monges, M.D.<sup>b,c</sup>, M. Fernanda de Castro Pérez, M.D.<sup>d</sup>, Marina Méndez, B.S.<sup>a</sup>, Paula Lemme, B.S.<sup>a</sup>, Regina Avanza, B.S.<sup>a</sup>, Marina Toobe, B.S.<sup>a</sup> and Leliz Paoletti, B.S.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the psychometric properties of the Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™ 3.0), Neuromuscular Module, version in Spanish for Argentina, for children aged 2-18 years with neuromuscular disease.

**Population and methods:** Observational, analytical, prospective validation study conducted in Hospital Garrahan between March 19<sup>th</sup>, 2019 and March 9<sup>th</sup>, 2020. The retest questionnaire was administered 10-15 days later to validate it among patients who reported a stable condition.

**Results:** A total of 185 children and their parents participated. In terms of the questionnaire's feasibility, its content was easily understood by participants. Its reliability was acceptable, with an internal consistency of 0.82 among children and 0.87 among parents and a retest intraclass correlation coefficient of 0.70 among children and 0.82 among parents. In relation to the construct validity, 8 of the 11 hypotheses established (72.7 %) were confirmed.

**Conclusion:** The questionnaire's psychometric properties were validated.

**Key words:** quality of life, neuromuscular disease, pediatrics, validation study.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e286>

**To cite:** Mozzoni J, Gómez S, Monges MS, de Castro Pérez MF, et al. Validation of the Pediatric Quality of Life Inventory™, Neuromuscular Module, version 3.0 in Spanish for Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e286-e297

## ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

**95 % CI:** 95 % confidence interval.

**DMD:** Duchenne muscular dystrophy.

**GROC:** global rating of change.

**HRQoL:** health-related quality of life.

**IC:** informed consent.

**ICC:** intraclass correlation coefficient.

**IQR:** interquartile range.

**MDC:** minimal detectable change.

**NMD:** neuromuscular disease.

**OPPCf:** overall perception of patient condition as per family member.

**OPPCK:** overall perception of patient condition as per kinesiologist.

**PedsQL™ 4.0:** Pediatric Quality of Life Inventory™ version 4.0.

**PedsQL™ NM 3.0:** PedsQL™ Neuromuscular Module version 3.0.

**SD:** standard deviation.

**SEM:** standard error of measurement.

**SMA:** spinal muscular atrophy.

**T0:** baseline time for questionnaire administration.

**T1:** second questionnaire administration or retest.

**VAS:** visual analogue scale.

- a. Department of Kinesiology.
- b. Program for the Care, Teaching, and Research for Patients with Neuromuscular Disease.
- c. Department of Neurology.
- d. Multipurpose Day Hospital. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

### E-mail address:

Julietta Mozzoni, B.S.: [jmozzoni@garrahan.gov.ar](mailto:jmozzoni@garrahan.gov.ar)

### Funding:

None.

### Conflict of interest:

None.

Received: 9-18-2020

Accepted: 2-11-2021

## INTRODUCTION

Neuromuscular diseases (NMDs) make up a heterogeneous group of disorders of the peripheral nerves and muscles. They are characterized by variable degrees of muscle weakness, most are of genetic origin, present with a chronic and progressive course, and cause higher or lower levels of disability.<sup>1</sup> The concept of health-related quality of life (HRQoL) refers to the impact of a disease on a patient's opinion of their own well-being, considering the individual perception of their physical and psychosocial limitations.<sup>2</sup>



From a comprehensive perspective, the assessment of children with chronic conditions includes the use of generic and specific instruments to assess their HRQoL. One of those instruments available is the generic questionnaire called Pediatric Quality of Life Inventory™, version 4.0 (PedsQL™ 4.0), which has been validated for the Argentine pediatric population.<sup>3</sup> The PedsQL™ Neuromuscular Module version 3.0 (PedsQL™ NM 3.0) is also available to assess specifically children with such diseases. Several studies demonstrated that this questionnaire is reliable to measure HRQoL in patients with NMD aged 2-18 years.<sup>4,11</sup>

Hospital Garrahan caters for more than 400 children from across the country who have genetically determined NMD as part of a multidisciplinary program that was started in 2006.

More recently, the importance of considering HRQoL as an outcome variable in research studies or in the clinical follow-up of children with NMD has been recognized.

Given the relevance of having a specific, validated instrument to measure HRQoL in our country, the objective of this study was to assess the psychometric properties of the PedsQL™ NMv3.0, version in Spanish for Argentina, in children aged 2-18 years with NMD.

## MATERIALS AND METHODS

This was an observational, analytical, and prospective study to assess the psychometric properties of the PedsQL™ NM 3.0, version in Spanish for Argentina, translated and culturally adapted to the Argentine population by MAPI Research Trust, who authorized its use.

This study was approved by the Research Ethics Review Committee of Hospital Garrahan on March 19<sup>th</sup>, 2019 (no. 1147). Results are reported based on the Consensus-based Standards for the Selection of Health Measurement (COSMIN).<sup>12,13</sup> The study was conducted in accordance with the ethical and legal regulations governing personal data (Law 25326).

Argentine children with NMD aged 2-18 years and their parents were included after a prior visit to their physical therapist or kinesiologist and the signature of the informed consent (IC) or assent, as applicable.

Patients with other chronic conditions, or who were experiencing an acute event, or had end-stage disease, or did not understand the questions in the questionnaire for their age or a younger group were excluded.

Questionnaires with more than 50 % of unanswered questions were left out.<sup>14,15</sup>

The PedsQL™ NM 3.0 consists in self-administered surveys for pre-adolescents (8-12 years old) and adolescents (13-18 years old) to assess three domains. The first domain is called "About my neuromuscular disease" and has 17 questions about the problems caused by the disease for the child and/or their family. The 3 questions in the domain called "Communication" ask about communication difficulties. The 5 questions in the domain called "About our family resources" address the problems caused by NMD on family functioning. The version aimed at young children (5-7 years old) is administered by an adult and includes only the first domain. The section for parents includes the 3 domains. In the case of toddlers (2-4 years old), only parents complete the questionnaire.

For each item, children and parents answer to what extent it was a problem in the past months, based on a 5-point Likert-like scale, where 0 means "never" and 4, "almost always." The score is reversed and turned into a 0-100 scale, where 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, and 4 = 0. The version aimed at children aged 5-7 years includes 3 answer options based on emoticons (not at all, sometimes, always). The domain and total scores are estimated by dividing the sum of the scores of all items by the total number of answered items. A higher score suggests less problems.

At baseline, demographic characteristics, disease data, and the level of education of the caregiver completing the questionnaire were collected.

Construct validity refers to the extent to which the questionnaire's score correlates to other measurements. Eleven hypotheses were established with different levels of correlation between the PedsQL™ NM 3.0 and its "About my neuromuscular disease" domain and the following instruments:

**PedsQL™ 4.0:** Generic questionnaire divided by age groups and administered and scored similarly to the PedsQL™ NM 3.0.<sup>3</sup>

**Overall perception of patient condition as per family member (OPPCf):** This corresponds to the caregiver's assessment of the child's status in the past month based on a 0-10 visual analogue scale (VAS), where 0 means "very bad" and 10, "very good".<sup>3</sup>

**Overall perception of patient condition as per kinesiologist (OPPCk):** Modified version of the instrument used by Roizen M.<sup>3</sup> Based on a clinical

and functional assessment, 2 kinesiologists established how NMD affected the patient since their most recent visit using a VAS, where 0 means “not affected at all” and 10, “affected a lot”.

**Vignos scale:** Functional assessment of lower limbs made up of 10 items, with a score of 1 for patients who are able to walk and climb stairs without assistance and 10 for those who are bed-bound.<sup>1,16</sup>

**Brooke scale:** Functional classification of upper extremity movement into 6 levels, where 1 means that the patient can abduct the arms in a full circle until the touch above the head and 6, that the patient has no useful function of the hands.<sup>1,16</sup>

A pilot test was done in 30 subjects as training for operators on how to administer the instruments and assess the level of agreement in terms of OPPCK between the kinesiologists based on the intraclass correlation coefficient (ICC) and the corresponding 95 % confidence intervals (CIs). The result was acceptable, with an ICC of 0.82 (0.66-0.91).<sup>17,18</sup>

The study was conducted in two moments. During the visit in person or time zero (T0); after the IC was signed and demographic data were collected, the PedsQL™ NM 3.0 was administered simultaneously to children and parents. The other instruments were administered subsequently.

Time one (T1) or retest consisted in the administration of the PedsQL™ NM 3.0 10-15 days after T0 only to patients who had a stable condition, as per the Global Rating of Change (GROC) based on a 3-category ordinal scale.<sup>19-21</sup> A family member was asked the following: “How is your child doing from the last assessment: better, the same or worse?” Subjects who answered “the same” were considered stable. T1 was performed via a telephone messaging system to reduce the number of visits to the hospital.<sup>22</sup>

In relation to the questionnaire’s feasibility, the content validity was assessed in the first 32 subjects who were included and their caregivers using questions about its content and writing, the need for assistance, and the time taken to complete it. It was established that at least 80 % of participants had to complete the questionnaire for it to be considered valid and representative of the target population.<sup>23-25</sup> For the assessment of interpretability, the floor and ceiling effects were considered if more than 15 % of all participants obtained the minimum or maximum value in the questionnaire’s items during T0.<sup>26</sup>

In relation to the questionnaire’s reliability, the internal consistency was assessed using Cronbach’s alpha for the PedsQL™ NM 3.0 during T0. A value between 0.7 and 0.95 was deemed acceptable.<sup>26,27</sup> A Cronbach’s alpha value >0.7 allows to compare groups, but for individual use, it should be > 0.9.

For the test-retest reliability, the group of stable patients was considered based on the GROC during T1.<sup>22</sup> The ICC and its respective 95 % CIs were estimated.<sup>12</sup> A two-way random effects model (ICC: 2.1) was used. An ICC ≥ 0.70 was deemed an acceptable reliability.<sup>26</sup>

The error of measurement was described as the standard error of measurement (SEM) ( $SD \times \sqrt{1 - ICC}$ )<sup>27</sup> and as minimal detectable change (MDC) ( $SEM \times 1.96 \times \sqrt{2}$ ).<sup>28-31</sup>

The differences between each measurement between T0 and T1 versus the mean value of both measurements were described using Bland Altman plots, with the corresponding 95 % CIs.<sup>32-34</sup>

To assess the construct validity, Pearson’s or Spearman’s correlation coefficient was used, as applicable. Coefficients > 0.50, between 0.50 and 0.30, and < 0.30 were considered strong, moderate, and poor, respectively.<sup>35</sup> The construct validity was considered acceptable if there was an agreement with at least 75 % of the hypotheses established.<sup>26</sup> Such property was also assessed by comparing known groups. Comparisons were done using Student’s t test for independent samples or the Mann-Whitney U test, as applicable. Based on the investigators’ clinical experience and the bibliography,<sup>4-6</sup> different hypotheses were proposed to assess the differences by age, ambulation, and ventilatory support requirement. The hypotheses are reported with their corresponding testing in the results section.

Continuous outcome measures with a normal distribution were reported as mean and standard deviation (SD) or as median and interquartile range (IQR). Categorical outcome measures were reported as number and percentage. To establish the sample distribution, the Shapiro-Wilk or Kolmogorov-Smirnov test was used, as applicable. A value of  $p < 0.05$  was considered significant. Data were analyzed using the IBM SPSS Macintosh software, version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## RESULTS

Between March 19<sup>th</sup>, 2019 and March 9<sup>th</sup>, 2020, 335 participants were recruited; of these, 71 did not meet the inclusion criteria and 77 were excluded. A total of 187 children and their family were assessed.

Two children aged 2-4 years, who had undergone a tracheostomy and were receiving continuous ventilatory support and were therefore unable to communicate, were excluded because their parents could not report their status and complete the questionnaire. A total of 24 (13.0 %) participants did not take part in the T1 assessment (Figure 1). This group was included in the assessment of all psychometric properties except for the longitudinal analyses.

Table 1 describes the characteristics of participants.

The feasibility analysis included 32 subjects. Six of them were females and their median age was 10 years (IQR: 5-14). The mean time to complete the questionnaire was 4 minutes and 21 seconds (SD: 1 minute and 28 seconds). In general, the content of the questionnaire was easily understood by participants. Only 9 required assistance and had the questionnaire completed by a family member because of their age.

In relation to the impression caused by the questionnaire, 17 children considered it asked about situations they experienced on a daily basis, and 29 family members considered it encompassed the most important aspects of their child's condition. Also, 21 children indicated that they understood the questions; and 30 family members, that they were well written.

In relation to internal consistency, Cronbach's alpha was acceptable, with a value of 0.82 and 0.87 for children and family members, respectively. Table 2 shows the coefficients by domain for the different age groups during T0.

The test-retest reliability assessment included 161 participants (95.8 %), who reported having a stable condition. The median number of days between T0 and T1 was 15 (IQR: 13-19). The ICC (2.1) for the child version was 0.704 (95 % CI: 0.670-0.780) and, for the parent version, 0.829 (95 % CI: 0.773-0.871); all these values were considered acceptable. Table 2 reports the ICCs

Figure 1. Flow chart

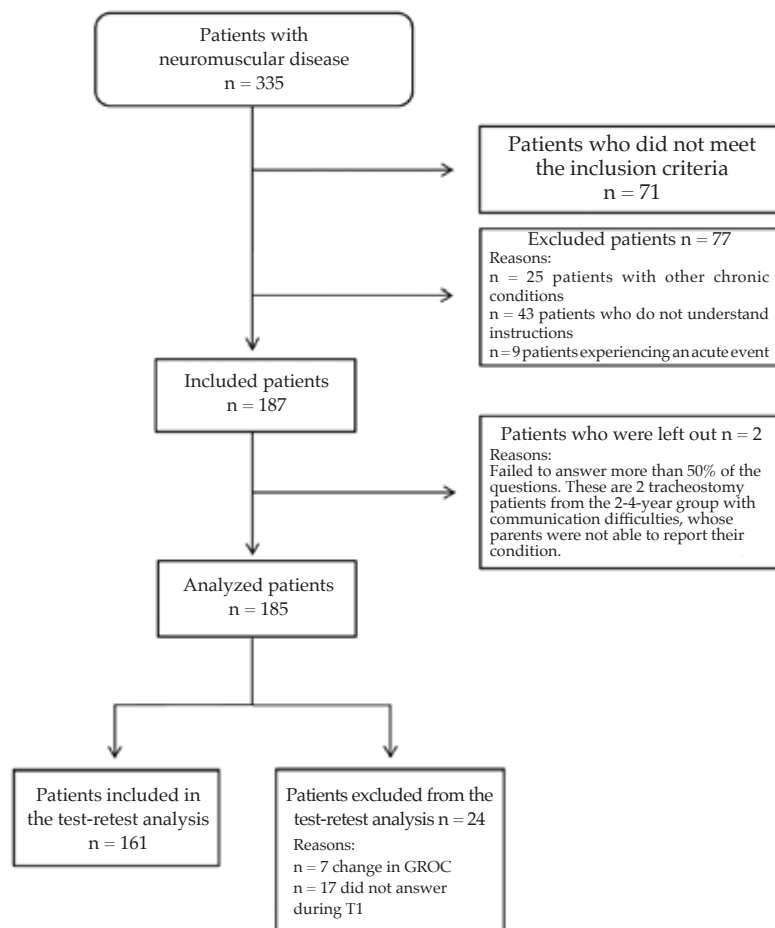


TABLE 1. Characteristics of participants

Demographic data	All n = 185	Completed T1 n = 161	Excluded T1 n = 24	p value
Male sex, n (%)	118 (63.8)	102 (63.4)	16 (66.7)	0.753
Age, median (IQR), years	10 (6-13)	10 (6-13)	8 (6-12.75)	0.72
Age in years by group, n (%)				0.549
2-4	28 (15.1)	26 (16.1)	2 (8.3)	
5-7	38 (20.5)	31 (19.3)	7 (29.2)	
8-12	64 (34.6)	55 (34.2)	9 (37.5)	
13-18	55 (29.7)	49 (30.4)	6 (25.0)	
Place of origin, n (%)				
CABA	13 (7.0)	13 (8.1)	0 (0)	
Greater Buenos Aires	83 (44.9)	73 (45.3)	10 (41.7)	
PBA and other provinces	89 (48.2)	75 (46.6)	14 (58.3)	
Level of education, n (%)				0.881
None	12 (6.5)	10 (6.2)	2 (8.3)	
Regular	164 (88.6)	143 (88.8)	21 (87.5)	
Special	3 (1.6)	3 (1.9)	0 (0)	
Home schooling	6 (3.2)	5 (3.1)	1 (4.2)	
Mother as accompanying family member, n (%)	165 (89.2)	142 (88.2)	23 (95.8)	0.479
Level of education of accompanying family member, n (%)				0.6
Incomplete primary education	4 (2.2)	4 (2.5)	0 (0)	
Complete primary education	52 (28.1)	43 (26.7)	9 (37.5)	
Complete secondary education	76 (41.1)	68 (42.2)	8 (33.3)	
Complete tertiary / university education	53 (28.6)	46 (28.6)	7 (29.2)	
Clinical characteristics	All n = 185	Completed T1 n = 161	Excluded T1 n = 24	p value
Health coverage, n (%)	163 (88.1)	142 (76.7)	21 (87.5)	0.701
Age at symptom onset, median (IQR), in months	12 (6-36)	12 (6-36)	12 (4.5-45)	0.871
Age at diagnosis, median (IQR), in months	36 (18-72)	36 (18-72)	48 (23-72)	0.287
Diagnosis, n (%)				0.337
DMD / BMD	54 (29.2)	47 (29.2)	7 (29.2)	
SMA	63 (34.1)	57 (35.4)	6 (25)	
Other types of muscular dystrophy	26 (14.1)	21 (13)	5 (20.8)	
Myopathies	20 (10.8)	19 (11.8)	1 (4.2)	
Other	22 (11.9)	17 (10.6)	5 (20.8)	
Taking medication for their condition, n (%)	109 (58.9)	98 (60.8)	12 (50)	0.568
Ambulatory, n (%)	94 (50.8)	82 (50.9)	12 (50)	0.932
Tracheostomy, n (%)	9 (4.9)	4 (2.5)	5 (20.8)	0.002
Ventilatory support, n (%)				0.489
None	146 (78.9)	125 (77.6)	21 (87.5)	
Partial	34 (18.4)	31 (19.2)	3 (12.5)	
Total	5 (2.7)	5 (3.10)	0 (0)	
Generic PEDsQL for children, median (IQR), score (*)	67.4 (54.3-78.3)	67.4 (54.5-78.3)	70.1 (47.8-78.5)	0.727
Generic PEDsQL for family members, median (IQR), score	61.4 (50-72.8)	61.9 (51.6-72.8)	56.9 (42.9-67.9)	0.139
Vignos scale, median (IQR), score	6.5 (3-9)	6.5 (3-9)	7.5 (3-9)	0.59
Brooke scale, median (IQR), score	2 (1-3)	2 (1-3)	2.5 (2-3)	0.627
OPPC as per child aged 5-7 years, median (IQR), score (**)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	0.786
OPPC as per child older than 7 years, median (IQR), score (***)	9 (7-10)	9 (7-10)	9.5 (8-10)	0.178
OPPC as per kinesiologist, median (IQR), score	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (1-3)	0.749
OPPC as per family member, median (IQR), score	8 (7-9)	8 (7-9.25)	8 (7-9)	0.484

T1: retest; CABA: Autonomous City of Buenos Aires; IQR: interquartile range; DMD: Duchenne muscular dystrophy; BMD: Becker muscular dystrophy; SMA: spinal muscular atrophy; PEDsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™; OPPC: overall perception of patient condition.

\* Estimated based on n = 157 (children aged 5-18 years).

\*\* Estimated based on n = 38 (potential value range: 0-2).

\*\*\* Estimated based on n = 119 (potential value range: 0-10).



(2.1) for the overall score and the score by domain of the PedsQL™ NM 3.0, together with SEMs and MDCs. The Bland-Altman plots for both versions are shown in *Figure 2*.

In relation to construct validity, *Table 3* shows Spearman's correlation coefficients for the comparison between both versions of the PedsQL™ NM 3.0 and the selected correlation criteria. In general, 8 of the 11 hypotheses established were confirmed (72.7 %). *Table 3* reports the results of the comparison between known groups. The hypotheses about differences in terms of HRQoL according to parents of children who could ambulate or not and those related to ventilatory support were corroborated for both versions.

*Table 4* shows the overall score and the score by domain of the PedsQL™ NM 3.0 for the different age groups for both the child and parent versions. In relation to interpretability, the mean score of the PedsQL™ NM 3.0 among the 157 children who completed the questionnaire during T0 was 73.78 points. The average score among the 185 family members who completed the questionnaire during T0 was 67.7 points. The ceiling effect was achieved by 2 patients and 2 parents.

## DISCUSSION

The validation of the psychometric properties of the PedsQL™ NM 3.0 were adequate for both the child and parent versions.

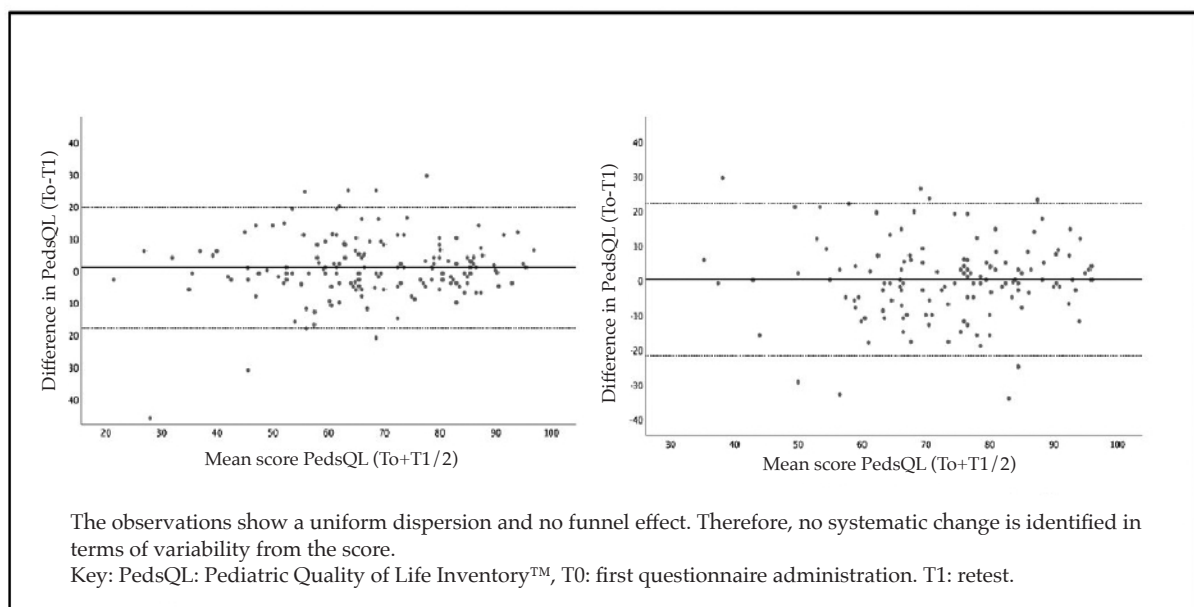
Both versions of the questionnaire showed an acceptable internal consistency, similar to what has been reported by other authors.<sup>4-10</sup>

The test-retest results were acceptable and demonstrated that the questionnaire is reliable to assess clinically stable patients. The child version showed a lower reliability, mainly in the "Communication" and "About my family resources" domains. This was similar to other questionnaire validations, which may limit its use in the assessment of this specific aspects.<sup>4-6,10</sup>

In relation to construct validity, a strong correlation was observed between the PedsQL™ 4.0 and the PedsQL™ NM 3.0, child and parent versions, as observed in other validations.<sup>4-6</sup> The generic version provides more information on the social, emotional, and child education aspects. Most likely, using both scales may allow to perform a more comprehensive assessment of HRQoL.

NMDs are chronic, disabling conditions. Children with NMD develop adaptations and/or compensations that are not equally perceived

FIGURE 2. Brand-Altman plots, PedsQL™ Neuromuscular Module. Left: parent version. Right: child version



by their caregivers. Similar to other validations, the scores obtained by parents were lower than that of their children.<sup>4,5,7-9</sup> Considering this, there was a poor correlation between the OPPCf and the child version of the questionnaire, which was not corroborated, although the value was close to the cutoff point. The poor correlation observed

between the Vignos and Brooke scales and the functional domain “About my neuromuscular disease” and the differences noted when comparing HRQoL between ambulatory and non-ambulatory children indicate that patients are adapted to their condition and do not perceive it as an obstacle.<sup>36-38</sup> Respiratory involvement

TABLE 2. Internal consistency and test-retest reliability

Child version								
PEDsQL™ Neuromuscular Module	n	Chronbach's alpha	n	T0 mean (SD)	T1 mean (SD)	ICC (95 % CI)	SEM	MDC 95
Overall	109	0.822	135	74.0 (14.7)	73.7 (14.4)	0.704 (0.67-0.780)	8	22.17
2-4 years	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-7 years	37	0.861	31	73.8 (17.6)	70.2 (17.0)	0.717 (0.494-0.852)	9.36	25.95
8-12 years	58	0.843	55	74.6 (15.5)	74.4 (15.3)	0.745 (0.599-0.843)	7.82	21.69
13-18 years	51	0.789	49	73.5 (11.7)	75.1 (11.2)	0.716 (0.548-0.829)	6.23	17.28
About my neuromuscular disease	149	0.801	161	75.2 (14.9)	74.4 (14.9)	0.769 (0.725-0.862)	7.16	19.85
2-4 years	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-7 years	37	0.861	31	73.8 (17.6)	70.2 (17.0)	0.717 (0.494-0.852)	9.36	25.95
8-12 years	59	0.756	55	76.6 (14.9)	75.4 (15.5)	0.674 (0.499-0.796)	8.51	23.58
13-18 years	53	0.761	49	74.4 (13.2)	76.0 (12.4)	0.769 (0.625-0.862)	6.34	17.58
Communication	118	0.738	161	68.9 (27.3)	71.3 (26.5)	0.547 (0.318-0.716)	18.37	50.93
2-4 years	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-7 years	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8-12 years	63	0.701	55	68.8 (27.8)	70.5 (27.1)	0.614 (0.416-0.756)	17.27	47.87
13-18 years	55	0.784	49	68.9 (27)	72.1 (26.2)	0.547 (0.318-0.716)	18.17	50.37
About my family resources	114	0.624	161	72.6 (20.9)	73 (20.4)	0.648 (0.450-0.785)	12.43	34.45
2-4 years	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-7 years	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8-12 years	62	0.72	55	71.8 (24.3)	73.3 (22)	0.660 (0.477-0.788)	14.17	39.27
13-18 years	52	0.382	49	73.4 (16.6)	74.1 (15.7)	0.648 (0.450-0.785)	9.85	27.3
Parent version								
Overall	156	0.873	161	68.5 (16.7)	67.6 (15.8)	0.829 (0.773-0.871)	6.9	19.14
2-4 years	21	0.736	26	69.1 (17.9)	68.6 (16.2)	0.710 (0.449-0.859)	9.64	26.71
5-7 years	34	0.915	31	68.8 (18)	67.3 (17.7)	0.906 (0.816-0.953)	5.52	15.29
8-12 years	54	0.828	55	70.7 (14.2)	69.1 (14.8)	0.837 (0.737-0.902)	5.73	15.89
13-18 years	47	0.899	49	65.4 (17.8)	65.6 (15.6)	0.832 (0.721-0.902)	7.29	20.22
About my neuromuscular disease	161	0.83	161	70.1 (16.6)	68.9 (16.2)	0.833 (0.778-0.875)	6.78	18.8
2-4 years	22	0.729	26	73.5 (13.1)	72.1 (15.5)	0.763 (0.540-0.886)	6.37	17.68
5-7 years	34	0.891	31	69.6 (19.3)	68.1 (18.3)	0.932 (0.864-0.966)	5.03	13.95
8-12 years	58	0.784	55	71.3 (15.5)	69.8 (15.5)	0.802 (0.683-0.879)	6.89	19.11
13-18 years	47	0.85	49	67.2 (17.5)	66.8 (16)	0.811 (0.687-0.889)	7.61	21.09
Communication	180	0.85	161	64.7 (32.3)	61.8 (32.1)	0.686 (0.595-0.759)	18.1	50.17
2-4 years	25	0.931	26	73.5 (39.1)	52.9 (40.8)	0.692 (0.425-0.849)	21.7	60.15
5-7 years	38	0.832	31	68.3 (30.2)	71.5 (27.8)	0.693 (0.455-0.839)	16.73	46.38
8-12 years	62	0.741	55	69.5 (28.6)	64.1 (27.7)	0.675 (0.501-0.796)	16.3	45.19
13-18 years	55	0.897	49	57.6 (33.1)	58 (33)	0.680 (0.494-0.806)	18.72	51.9
About my family resources	178	0.694	161	67 (21.4)	66.7 (21.8)	0.740 (0.661-0.803)	10.91	30.2
2-4 years	27	0.489	26	68.7 (18.7)	66.7 (21.8)	0.726 (0.479-0.867)	9.79	27.13
5-7 years	36	0.791	31	66.1 (20.9)	61.5 (22.5)	0.659 (0.408-0.819)	12.2	33.8
8-12 years	62	0.604	55	69.4 (20.3)	69.9 (20.3)	0.782 (0.653-0.867)	9.48	26.27
13-18 years	53	0.753	49	63.9 (24.1)	66.6 (23)	0.758 (0.609-0.856)	11.85	32.86

SD: standard deviation. SEM: standard error of measurement. ICC: intraclass correlation coefficient. MDC: minimal detectable change. PEDsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™. NM: neuromuscular. NA: not applicable. T0: first questionnaire administration. T1: retest.

appears to have a greater impact on HRQoL since significant differences were observed in the score between the child version and the version for parents of children with ventilatory support.

The correlation between the parent version and the OPPCf did not have the expected results, possibly because the family member reported on the child's condition in the past month,

Table 3. Construct validity: correlation hypothesis and testing of the child and parent versions

Child version																	
PedsQL NM	n	Generic PedsQL	n	Vignos scale	n	Brooke scale	n	OPPC as per kinesiologist	n	OPPC as per family member	n						
										<b>H1: Strong positive correlation</b>		<b>H2: Poor positive correlation</b>					
Overall	157	<b>0.624</b>							157	0.306	157						
2-4 years		NA									NA						
5-7 years	38	0.663							38	0.203	38						
8-12 years	64	0.643							64	0.314	64						
13-18 years	55	0.587							55	0.377	55						
												<b>H3: Poor negative correlation</b>		<b>H4: Poor negative correlation</b>		<b>H5: Poor negative correlation</b>	
About my neuromuscular disease			157	<b>-0.169</b>		157	<b>-0.175</b>		157	<b>-0.152</b>							
2-4 years				NA			NA			NA							
5-7 years			38	0.01		38	-0.056		38	-0.361							
8-12 years			64	-0.314		64	-0.33		64	-0.016							
13-18 years			55	-0.169		55	-0.141		55	-0.142							
Parent version																	
PedsQL NM	n	Generic PedsQL	n	Vignos scale	n	Brooke scale	n	OPPC as per kinesiologist	n	OPPC as per family member	n PedsQL NM child						
										<b>H6: Strong positive correlation</b>		<b>H7: Strong positive correlation</b>		<b>H11: Moderate positive correlation</b>			
Overall	185	<b>0.691</b>							185	0.293	185	<b>0.446</b>					
2-4 years	28	0.428							28	-0.067	NA	NA					
5-7 years	38	0.816							38	0.452	38	0.439					
8-12 years	64	0.732							64	0.086	64	0.439					
13-18 years	55	0.71							55	0.5	55	0.444					
												<b>H8: Moderate negative correlation</b>		<b>H9: Moderate negative correlation</b>		H10: Moderate negative correlation	
About my neuromuscular disease			185	<b>-0.475</b>		185	<b>-0.437</b>		185	-0.291							
2-4 years			28	-0.368		28	-0.382		28	-0.509							
5-7 years			38	-0.381		38	-0.377		38	-0.505							
8-12 years			64	-0.624		64	-0.51		64	-0.025							
13-18 years			55	-0.449		55	-0.479		55	-0.265							

OPPC: overall perception of patient condition. PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™. NM: neuromuscular. NA: not applicable. H: hypothesis. In bold, 8 of the 11 (72.7%) hypotheses corroborated with the PedsQL Neuromuscular Module. All correlation measurements were described based on Spearman's Rho correlation coefficient.

TABLE 3. (Continued)

Construct validity. Comparison of known groups			
<b>H12: The overall score is higher among children aged 2-13 years compared to those in the 14-18-year sub-group.</b>			
PedsQL NM, child version	n	Median (IQR)	
Children aged 2-13 years	114	74.5 (62.5-86)	$p = 0.984$
Children aged 14-18 years	43	75 (66-84)	
<b>H13: The overall score is higher among parents of children aged 2-13 years compared to those in the 14-18-year sub-group.</b>			
PedsQL NM, parent version	n	Median (IQR)	
Parents of children aged 2-13 years	142	69.5 (60-81)	$p = 0.155$
Parents of children aged 14-18 years	43	67 (49-81)	
<b>H14: The overall score is lower among non-ambulatory children compared to ambulatory children.</b>			
PedsQL NM, child version	n	Mean (SD)	
Non-ambulatory	73	72.7 (15.3)	$p = 0.43$
Ambulatory	84	74.7 (15.7)	
<b>H15: The overall score is lower among parents of non-ambulatory children compared to those of ambulatory children.</b>			
PedsQL NM, parent version	n	Median (IQR)	$p < 0.001$
Non-ambulatory	91	62 (51-71)	
Ambulatory	94	77.5 (67-86)	
<b>H16: The overall score is lower among children requiring ventilatory support compared to those who did not.</b>			
PedsQL NM, child version	n	Median (IQR)	
Ventilatory support requirement	32	68.8 (61.8-80.7)	$p = 0.03$
No ventilatory support requirement	125	77 (66-87)	
<b>H17: The overall score is lower among parents of non-ambulatory children compared to those of ambulatory children.</b>			
PedsQL NM, parent version	n	Median (IQR)	$p < 0.002$
Ventilatory support requirement	39	60 (51-72)	
No ventilatory support requirement	146	71 (60.7-82.2)	

PEDsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™. NM: neuromuscular. H: hypothesis. IQR: interquartile range. SD: standard deviation.

considering bonding and emotional aspects not included in this questionnaire. Also, the OPPCK and the "About my neuromuscular disease" domain did not achieve the expected correlation. This may be explained because the former compares the patient's current condition to the latest visit 6 months ago, whereas the latter compares it to the past month. Bach observed that caregivers' perception about the HRQoL of children with SMA type I is significantly higher than that perceived by their physicians.<sup>38</sup>

Unlike the version for Spain,<sup>7,9</sup> the mean scores were >60 points, except for the "Communication" domain of the parent version for the 13-18-year group, which scored 55 points. As suggested by Girabent-Farré, this may be related to psychosocial and communication aspects typical of adolescence.<sup>9</sup> No differences were observed between both versions when exploring HRQoL based on age.

This study has certain limitations. The retest was not done in person because almost half of patients did not live near the hospital. Therefore, it is not possible to warrant that children's answers

were completed by themselves, especially in the group aged 5-7 years, who need an adult to make the questions without interfering with the children's answers.

In addition, the sample of patients aged 2-4 years and 5-7 years was smaller than the rest. This may be because one of the inclusion criteria was a prior assessment and many NMDs are usually diagnosed in the preschool age. Consistent with this, participants' median age was 10 years.

This study also has strengths. Based on these results, there is a valid instrument available to make an objective measurement of HRQoL in the Argentine pediatric population with NMDs. The conduct of this study at a national, public, referral hospital allowed to recruit children from across the country, in spite of the low prevalence of these conditions in the general population.

For future studies, it is important to assess the use of the PedsQL™ NM 3.0 in the follow-up of children with NMDs and/or as a measurement instrument in new scientific projects developed in Argentina.



**CONCLUSIONS**

The PedsQL™ NM 3.0 questionnaire in Spanish for Argentina, child and parent versions, shows acceptable reliability, internal consistency,

and construct validity values. It is recommended to compare groups using the overall score or the first domain "About my neuromuscular disease" in clinical or research settings. ■

TABLE 4. Interpretability assessment

<b>Child version</b>					
<b>PEDsQL™ Neuromuscular Module</b>	<b>n values</b>	<b>Mean (SD) n (%)</b>	<b>Min.-Max. n (%)</b>	<b>Floor</b>	<b>Ceiling</b>
<b>Child</b>					
Overall	157	73.78 (15.5)	14.7-100	0 (0)	2 (1.3)
2-4 years	NA	NA	NA	NA	NA
5-7 years (*)	38	70.6 (20.3)	14.7-100	0 (0)	2 (5.3)
8-12 years (*)	64	75.0 (14.8)	36-99	0 (0)	0 (0)
13-18 years (*)	55	74.5 (12.1)	51-96	0 (0)	0 (0)
About my neuromuscular disease	157	74.7 (15.7)	14.7-100	0 (0)	2 (1.3)
2-4 years	NA	NA	NA	NA	NA
5-7 years (*)	38	70.6 (20.3)	14.7-100	0 (0)	2 (5.3)
8-12 years (*)	64	76.7 (14.2)	36.8-98.5	0 (0)	0 (0)
13-18 years	55	75.4 (13.4)	48.5-97.0	0 (0)	0 (0)
Communication	118	69.5 (27.4)	0-100	2 (1.7)	29 (24.6)
2-4 years	NA	NA	NA	NA	NA
5-7 years	NA	NA	NA	NA	NA
8-12 years	64	70.0 (27.9)	0-100	2 (3.1)	16 (25.0)
13-18 years	55	69.0 (27.2)	8.3-100	0 (0)	13 (23.6)
About my family resources	18	74.0 (20.5)	20-100	0 (0)	19 (16.1)
2-4 years	NA	NA	NA	NA	NA
5-7 years	NA	NA	NA	NA	NA
8-12 years	64	73.1 (23.5)	20-100	0 (0)	12 (18.7)
13-18 years	55	75.1 (16.6)	40-100	0 (0)	7 (12.7)
<b>Parent version</b>					
Overall	185	67.7 (17.0)	5-100	0 (0)	2 (1.1)
2-4 years	28	68.1 (17.7)	5-88.1	0 (0)	0 (0)
5-7 years (*)	38	65.9 (18.9)	25-100	0 (0)	1 (2.6)
8-12 years (*)	64	71.0 (13.5)	35-96	0 (0)	0 (0)
13-18 years (*)	55	64.9 (18.6)	20-100	0 (0)	1 (1.8)
About my neuromuscular disease	185	69.4 (16.8)	176-100	0 (0)	2 (1.1)
2-4 years (*)	28	72.0 (13.8)	48.5-92.6	0 (0)	0 (0)
5-7 years (*)	38	67.1 (20.0)	17.6-100	0 (0)	1 (2.6)
8-12 years (*)	64	71.3 (14.8)	30.9-97	0 (0)	0 (0)
13-18 years	55	67.5 (18.0)	22-100	0 (0)	1 (1.8)
Communication	185	64.0 (32.4)	0-100	16 (8.6)	42 (22.7)
2-4 years	28	63.6 (38.3)	0-100	5 (17.8)	8 (28.6)
5-7 years	38	65.1 (31)	0-100	3 (7.9)	7 (18.4)
8-12 years	64	70.6 (27.4)	8.3-100	0 (0)	17 (26.6)
13-18 years	55	55.7 (34.6)	0-100	8 (14.5)	10 (18.2)
About my family resources	185	65.7 (22.2)	10-100	0 (0)	15 (8.1)
2-4 years (*)	28	67.8 (18.4)	35-100	0 (0)	2 (7.1)
5-7 years (*)	38	62.1 (23.5)	15-100	0 (0)	2 (5.3)
8-12 years (*)	64	70.4 (19.5)	15-100	0 (0)	6 (9.4)
13-18 years (*)	55	61.5 (25.2)	10-100	0 (0)	5 (9.1)

IQR: interquartile range; DMD: Duchenne muscular dystrophy; BMD: Becker muscular dystrophy; SMA: spinal muscular atrophy; PEDsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™; NM: neuromuscular.

(\*) Values are described as mean and standard deviation (SD). NA: not applicable.

## Acknowledgments:

We would like to thank Prof. Andreu Mauro, B.S., for his advice on methodology and statistics.

We would also like to thank the patients and families who participated in this study.

And also the health care providers of the Department of Kinesiology and of the Program for the Care, Teaching, and Research for Patients with Neuromuscular Disease of Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

## REFERENCES

1. Febrer Rotger A. Rehabilitación de las enfermedades neuromusculares en la infancia. Madrid: Panamericana; 2015.
2. Schwartzmann L. Calidad de vida relacionada con la Salud: Aspectos conceptuales. *Cienc Enferm.* 2003; 9(2):9-21.
3. Roizen M, Rodríguez S, Bauer G, Medin G, et al. Initial validation of the Argentinean Spanish version of the PedsQL<sup>®</sup> 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.
4. Hu J, Jiang L, Hong S, Cheng L, et al. Reliability and validity of the Chinese version of the pediatric quality of life inventory (PedsQL<sup>™</sup>) 3.0 neuromuscular module in children with Duchenne muscular dystrophy. *Health Qual Life Outcomes.* 2013; 11:47 AM.
5. Davis S, Hynan L, Limbers C, Andersen C, et al. The PedsQL<sup>™</sup> in Pediatric Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: Feasibility, Reliability, and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Neuromuscular Module and Generic Core Scales. *J Clin Neuromusc Dis.* 2010; 11(3):97-109.
6. Iannaccone S, Hynan L, Morton A, Buchanan R, et al. The PedsQL<sup>™</sup> in Pediatric Patients with Spinal Muscular Atrophy: Feasibility, Reliability, and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory<sup>™</sup> Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscul Disord.* 2009; 19(12):805-12.
7. Girabent-Farrés M, Monné-Guasch L, Bagur-Calafat C, Fagoaga Mata J. Traducción y validación al español del módulo neuromuscular de la escala Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL): evaluación de la calidad de vida percibida por padres de niños de 2-4 años con enfermedades neuromusculares. *Rev Neurol.* 2018; 66(3):81-8.
8. Girabent-Farrés M, Bagur-Calafat C, Amor-Barbosa M, Natera-de Benito D, et al. Traducción y validación al español del módulo neuromuscular de la escala Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL): evaluación de la calidad de vida autopercebida por niños de 5-7 años con enfermedades neuromusculares y por sus padres. *Rev Neurol.* 2019; 69(11):442-52.
9. Girabent-Farrés M, Fagoaga J, Amor-Barbosa M, Bagur-Calafat C. Traducción y validación al español del módulo neuromuscular de la escala Pediatric Quality of life Inventory (PedsQL): evaluación de la calidad de vida autopercebida por niños de 8-18 años con enfermedades neuromusculares y por sus padres. *Rev Neurol.* 2018; 67(11):425-35.
10. Thongsing A, Suksangkarn Y, Sanmaneechai O. Reliability and validity of the Thai pediatric quality of life inventory<sup>™</sup> 3.0 neuromuscular module. *Health Qual Life Outcomes.* 2020; 18(1):243.
11. Vaidya S, Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual Life Res.* 2018; 27(12):3087-94.
12. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res.* 2010; 19(4):539-49.
13. Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL, Ostelo RW, et al. Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties: a scoring system for the COSMIN checklist. *Qual Life Res.* 2012; 21(4):651-7.
14. Varni JW. Scaling and Scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory<sup>™</sup> PedsQL<sup>™</sup>. Lyon: Mapi Research Trust; 2007. [Accessed on: February 11<sup>th</sup>, 2021]. Available at: <https://www.pedsql.org/PedsQL-Scoring.pdf>
15. Fairclough DL, Cella DF. Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G): non-response to individual questions. *Qual Life Res.* 1996; 5(3):321-9.
16. Brooke MH, Griggs RC, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle Nerve.* 1981; 4(3):186-97.
17. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2010; 63(7):737-45.
18. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016; 15(2):155-63.
19. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials.* 1989; 10(4):407-15.
20. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the Clinical Importance of Symptomatic Improvements. *Arch Intern Med.* 1993; 153(11):1337-42.
21. Feinstein AR, Josephy BR, Wells CK. Scientific and clinical problems in indexes of functional disability. *Ann Intern Med.* 1986; 105(3):413-20.
22. Dunaway S, Montes J, Montgomery M, Battista V, et al. Reliability of telephone administration of the PedsQL Generic Quality of Life Inventory and Neuromuscular Module in spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscul Disord.* 2010; 20(3):162-5.
23. Terwee CB, Prinsen CAC, Chiarotto A, Westerman, et al. COSMIN methodology for evaluating the content validity of patient-reported outcome measures: a Delphi study. *Qual Life Res.* 2018; 27(5):1159-70.
24. De Vet HC, Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL. Measurement in medicine: a practical guide. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
25. Altman DG. Statistics in medical journals: some recent trends. *Stat Med.* 2000; 19(23):3275-89.
26. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol.* 2007; 60(1):34-42.
27. Tavakol M, Dennick R. Making sense of Cronbach's alpha. *Int J Med Educ.* 2011; 2:53-5.
28. Stratford P. Reliability: consistency or differentiating among subjects? *Phys Ther.* 1989; 69(4):299-300.
29. Beckerman H, Roebroeck ME, Lankhorst GJ, Becher JG, et al. Smallest real difference, a link between reproducibility and responsiveness. *Qual Life Res.* 2001; 10(7):571-8.
30. De Vet HC, Bouter LM, Bezemer PD, Beurskens AJ. Reproducibility and responsiveness of evaluative outcome measures. Theoretical considerations illustrated by an empirical example. *Int J Technol Assess Health Care.* 2001; 17(4):479-87.
31. De Vet HC, Terwee CB, Ostelo RW, Beckerman H, et al. Minimal changes in health status questionnaires: distinction

- between minimally detectable change and minimally important change. *Health Qual Life Outcomes*. 2006; 4:54 AM.
32. Bland JM, Altman DG. A note on the use of the intraclass correlation coefficient in the evaluation of agreement between two methods of measurement. *Comput Biol Med*. 1990; 20(5):337-40.
  33. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999; 8(2):135-60.
  34. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia Med (Zagreb)*. 2015; 25(2):141-51.
  35. Prinsen CAC, Mokkink LB, Bouter LM, Alonso J, et al. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. *Qual Life Res*. 2018; 27(5):1147-57.
  36. Uttley L, Carlton J, Woods HB, Brazier J. A review of quality of life themes in Duchenne muscular dystrophy for patients and carers. *Health Qual Life Outcomes*. 2018; 16(1):237.
  37. Wei Y, Speechley K, Campbell C. Health-Related Quality of Life in Children with Duchenne Muscular Dystrophy: A Review. *J Neuromuscul Dis*. 2015; 2(3):313-24.
  38. Bach JR, Vega J, Majors J, Friedman A. Spinal muscular atrophy type 1 quality of life. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003; 82(2):137-42.

# Respeto por la autonomía individual y el beneficio colectivo: argumentación a favor de la vacunación obligatoria contra el SARS-CoV-2 para el personal de la salud

*Respect for individual autonomy and a collective benefit: Arguments in favor of compulsory SARS-CoV-2 vaccination among health care professionals*

Dr. Ezequiel Monteverde<sup>a</sup>

## RESUMEN

Con la llegada de las vacunas contra el SARS-CoV-2, un nuevo aspecto a tener en cuenta en la pandemia es el rechazo a la vacunación. Como la recepción de la vacuna, es voluntaria, se plantea cómo abordar la situación de los miembros del equipo de salud que la rechazan. Se exponen argumentos bioéticos de diversas corrientes: el deontologismo kantiano y los conceptos de universalidad, humanidad y autonomía; el utilitarismo de Mill, con la autoprotección como único fin por el cual la humanidad está habilitada para interferir con la libertad de acción de sus miembros; el principismo de Beauchamp y Childress y los conceptos de beneficencia y autonomía; el principio de oportunidad de Varo Baena; y el principio de solidaridad, derivado de la ética de los derechos humanos. Se incluyen aportes de filósofos contemporáneos como Roberto Espósito, Jean-Luc Nancy y Alberto Giubilini. Se exponen dos contrargumentos: el de no maleficencia y el de contraproducción. Por último, se plantea que, dado que el bien común (la salud pública, en este caso) es el determinante íntimo y último de la libertad individual e igual para todos, está por encima del beneficio individual.

**Palabras clave:** bioética, COVID-19, utilitarismo, deontologismo, derechos humanos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e298>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e298>

- a. Unidad de  
Terapia Intensiva,  
Hospital de Niños  
Ricardo Gutiérrez;  
Fundación Trauma,  
director del sistema  
de registro.

## Correspondencia:

Dr. Ezequiel  
Monteverde:  
ezequielmonteverde@  
gmail.com

## Financiamiento:

Ninguno.

## Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 21-1-2021

Aceptado: 18-3-2021

## INTRODUCCIÓN

Un aspecto relacionado con la pandemia por la enfermedad del nuevo coronavirus (COVID-19) y una de las vías de solución con las que el mundo cuenta –la vacunación masiva– llenó las páginas de los medios masivos de difusión a partir de las primeras aprobaciones de vacunas por agencias regulatorias. De manera contraintuitiva, luego de un año de restricciones y pérdidas de recursos humanos para todo el equipo de salud, esta intervención, considerada una solución posible, en algunos lugares del mundo está siendo resistida.<sup>1-4</sup> Hasta el momento, la vacunación es un acto voluntario en todos los países. Surge, entonces, el planteo de cómo manejar el rechazo de la vacunación entre aquellos que pertenecen, por ejemplo, a grupos de personas (profesionales de la salud o no) que se desempeñan en ámbitos ligados a la salud (hospitales, laboratorios, centros de diagnóstico por imagen) o en instituciones de cuidado de personas mayores, como residencias geriátricas. ¿Debería haber regímenes diferentes para distintos ciudadanos, según sus roles?

## Los aportes clásicos de la bioética

Algunas respuestas pueden ensayarse desde las doctrinas clásicas de la bioética, deontológicas (Kant) y teleológicas (Mill) o desde la teoría de los principios (Beauchamp y Childress). El imperativo categórico

**Cómo citar:** Monteverde E. Respeto por la autonomía individual y el beneficio colectivo: argumentación a favor de la vacunación obligatoria contra el SARS-CoV-2 para el personal de la salud. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e298-e302.



kantiano se presenta en tres formulaciones que constituyen el núcleo de su filosofía ética: la universalidad (obrar según máximas que puedan aplicarse a todos por igual), la humanidad (las personas como un fin en sí y nunca como un medio) y la autonomía (actuar según máximas que las personas puedan elegir de manera autónoma).<sup>5</sup> El planteo de la posibilidad de oponerse a la vacunación bajo la formulación de la universalidad solo sería tolerable en un mundo en el cual todos se opusieran a las vacunas. Esto contradice la opinión mayoritaria actual y el estándar de prevención desde hace décadas en la gran mayoría de los países. Si se planteara que algunos se vacunaran y otros, no (estos últimos, conocidos como “aquellos que reciben los beneficios de un bien colectivo sin contribuir a su producción” o *free riders*),<sup>6</sup> se estaría usando a los vacunados como un medio para lograr la inmunidad de rebaño y proteger a los no vacunados, lo cual también sería inaceptable. Con respecto a la autonomía, es el aspecto más controvertido porque, en la vida en comunidad, cada uno debería contribuir con su parte (el *munus*, tributo que cada miembro de una comunidad debía rendir para sostener su pertenencia) para lograr el bien común, y esa decisión podría ir en contra de creencias individuales.<sup>7</sup> Una persona libertaria podría plantear que el objeto del imperativo categórico pueda ser el respeto por la decisión individual, con lo que se cumplen la primera formulación (cada uno decide su propio régimen vacunal), la segunda (respeto de la voluntad de cada persona en virtud de que un rechazo masivo le resulta tolerable) y la tercera, porque estas decisiones se dan en uso de plena autonomía de cada uno. En vista de lo expuesto, se plantea si no es la salud un objeto a perseguir siempre en forma común, si existe la posibilidad de salud individual plena en un contexto comunitario insalubre, y qué sucede con los sujetos que, por su edad o por condiciones de salud (enfermedad activa, comorbilidades) tienen contraindicación de vacunarse, pero que se beneficiarían de la inmunidad de rebaño transferida por los vacunados. Según Aristóteles, el ser humano es un animal político, “el hombre es por naturaleza un animal social, y ...por naturaleza, pues, la ciudad es anterior a la casa y a cada uno de nosotros, porque el todo es necesariamente anterior a la parte”.<sup>8</sup> Con base en esta afirmación, ¿no estamos cada uno de nosotros obligados a brindar ese *munus* a los fines de sostener la

estructura mínima de la comunidad?

Por otro lado, el principio del daño de John S. Mill, que afirmó que “la única razón para restringir la acción de un individuo es prevenir el daño a otros”, sirve también para pensar el problema desde otro punto de vista, en virtud de que este principio es uno de los pilares del liberalismo clásico.<sup>9</sup> Se suele pensar que el objetivo central del liberalismo es la protección y la promoción de la autonomía individual, y a menudo se invoca a Mill como uno de sus defensores. Si bien es cierto que para Mill la autonomía individual no era negociable, lo que promovía era un progreso social motorizado por el individuo y entendía que este último era el verdadero generador de los cambios requeridos.<sup>10</sup> Así, el principio del daño servía a los fines de equilibrar el progreso social impulsado por individuos con el orden social. Dice Mill en su obra *Sobre la libertad*: “El objeto de este ensayo es afirmar un principio muy simple, que tiene la finalidad de gobernar el contrato de la sociedad con el individuo en forma de coacción y control, a través de sanciones legales, o de la coerción moral de la opinión pública. Ese principio es que el único fin por el cual la humanidad está habilitada, individual o colectivamente, para interferir con la libertad de acción de cualquiera de sus miembros, es la autoprotección. El único propósito para ejercer el poder legítimamente sobre cualquier miembro de una comunidad civilizada, en contra de su voluntad, es prevenir daños a otros. (...) Si alguien lleva a cabo un acto que daña a otros, hay una justificación *prima facie* para castigarlo, por ley, o, cuando las sanciones legales no son aplicables con seguridad, por desaprobación general”.<sup>11</sup>

En relación a la bioética de los principios de Beauchamp y Childress, es fácil encontrar la beneficencia si se acuerda que no existe medida de salud pública que haya beneficiado tanto a la humanidad como la mejora en el acceso al agua y alimentos y las vacunas.<sup>12</sup> Con respecto al principio de no maleficencia, puede verse afectado al considerar a aquellos que podrían resultar dañados; pero ¿qué intervención terapéutica, preventiva o diagnóstica está libre de riesgos? Ninguna. Por este motivo, levantar este argumento contra las vacunas es levantarlo contra la medicina en su totalidad, y así debería abordarse el problema. Con certeza, la justicia es el principio más vulnerado en este momento, ya que con la información actual se puede asegurar de que no habrá un acceso

equitativo a la inmunización.<sup>13</sup> Con respecto al principio de autonomía (principio de respeto por la autonomía, diría Childress), desde la misma ética principista se plantea que puede ser sobrepasado o infringido cuando se cumplen las condiciones de proporcionalidad (principios competitivos más fuertes), efectividad (infringir el principio de autonomía protege los principios con los cuales compete), último recurso (necesidad de proteger los principios con los cuales compete) y transgresión menor (ser la menos intrusiva o restrictiva en circunstancias específicas).<sup>14,15</sup> A estos cuatro principios, Varo Baena<sup>16</sup> se permite agregar un quinto, de especial relevancia en este momento y para la pregunta planteada en este texto: el principio de oportunidad. Este concepto se refiere al planteo de si existe una responsabilidad moral de inmunizar en un momento definido y en determinadas condiciones colectivas y sociales. Si se tiene en cuenta que la misma intervención realizada en dos momentos históricos diferentes tendría consecuencias distintas, queda claro que la consideración no solo tiene aspectos operativos, sino también éticos. La carrera por la aprobación rápida de las vacunas es testimonio de ello.

### ¿Qué plantean algunos contemporáneos?

Jean-Luc Nancy recupera a Karl Marx para el análisis de la tensión actual entre la autonomía individual y la beneficencia colectiva. En términos marxistas, la autonomía no existe, o existe para unos pocos, ya que el sujeto se encuentra enajenado. Por eso, el planteo de individuo versus comunidad es falso, dado que los supuestos beneficios del punto de vista individual no son tales, porque no están disponibles. Esa distorsión de la percepción, en la cual un sujeto se asume libre, autónomo y capaz de elegir por sí mismo, está generada por el mismo sistema que enajena y por esto, paradójicamente, quienes proclaman la libertad individual son los más férreos defensores del sistema que los expropia de su ser.<sup>17</sup> Por ejemplo, cuando no se tiene acceso al agua potable, ¿cómo hacer para lavarse las manos con frecuencia?<sup>18</sup> Dice Nancy: “Lo propio del individuo es ser incomparable, inconmensurable e inasimilable, inclusive a sí mismo. No es poseer bienes, es ser una posibilidad de realización única, exclusiva y cuya unicidad exclusiva, por definición, no se realiza sino entre todos y con todos; contra todos o a pesar de todos igualmente pero siempre en la relación y el intercambio (la comunicación)”.<sup>19</sup> La pandemia puso en jaque

nuestra autonomía, nos reveló interconectados, y puso la lupa sobre los aspectos relacionales que brindan una idea falsa de autonomía. La ausencia de autonomía revela la necesidad que tenemos de apoyarnos en los otros para lograr nuestros objetivos, y ¿de qué manera lo hacemos?, ¿existe forma de apoyarnos entre todos sobre una base de igualdad?, ¿existe una distribución de recursos que nos permita reconocernos como iguales? Claramente no, cuando vemos la distribución de las primeras dosis de vacunas.<sup>13</sup> Roberto Espósito, filósofo italiano cuya obra puede clasificarse dentro de la biopolítica, analizó las relaciones entre los conceptos de “comunidad” (política) e “inmunidad” (médico-epidemiológico). Ambos comparten la raíz *munus*: la comunidad es, entonces, un grupo humano unido por una ley y una obligación común, pero también por una ofrenda (cada uno de los individuos ofrenda su parte para construir el bien común, que luego sirve como principio ordenador). Del otro lado, la inmunidad era el privilegio que se confería a ciertos miembros de la comunidad de no tener que aportar el *munus*, figura que todavía persiste, por ejemplo, en la inmunidad parlamentaria o diplomática.<sup>20</sup> Así, alrededor de esta obligación y ofrenda se estructura la comunidad.

Con base también en la línea deontológica, Alberto Giubilini desafía el argumento del daño a terceros y propone una analogía entre el rechazo de la vacunación y la evasión impositiva, y recurre a un fragmento de *Sobre la libertad*: “... cada uno que recibe protección de parte de la sociedad debe retornar el beneficio y (...) es indispensable que cada uno observe una cierta línea de conducta hacia el resto. Esto implica no dañar los intereses de otros y (...) el aporte de cada persona (cuya magnitud debería fijarse en base a principios equitativos) en forma de trabajo y sacrificio para defender a la sociedad o a sus miembros de lesiones y pesares”.<sup>11</sup> O sea que, dado que es poco probable que el aporte individual de una persona logre incidir en el conjunto, más allá de hacer un daño o dejar de hacer un bien a otros, la incorporación de trabajo y sacrificio se basa en una noción de equidad; es decir, es lo que nos corresponde en tanto partes de un todo.<sup>21</sup> Para esto existen justificaciones morales (un pequeño esfuerzo de cada uno para el logro de un bien colectivo de gran valor) pero también legales (en la medida que los bienes en juego son relevantes para la sociedad, se justifica la aplicación de estrategias jurídicas para obtenerlos). Como sucede con el pago de

impuestos, es obligación del Estado asegurar la equidad de la vacunación: el deber individual de contribuir se refuerza de manera positiva en la medida que más individuos se incorporan a la campaña compulsiva de vacunación.

### Dos argumentos a considerar

Si bien podría cuestionarse la vacunación compulsiva bajo el principio de no maleficencia en virtud de que, en la actualidad, las vacunas se aprueban sin haber finalizado la fase III de los ensayos y con un tiempo de seguimiento insuficiente para documentar eventos adversos en el mediano o en el largo plazo, este argumento se basa en dos supuestos falsos. Por un lado, asume que el único riesgo para la salud es el de presentar efectos adversos por la vacuna, y omite el riesgo derivado de contraer la infección por el virus. Por otra parte, cabe preguntarse cuál es el costo de la infección a terceros a partir de un individuo que decidió no vacunarse, y qué ocurriría si esa persona tuviera contacto (laboral, social, etc.) con sujetos con riesgo incrementado de desarrollar formas clínicas graves. En algunos países como Estados Unidos, proponer el uso obligatorio de vacunas contra el SARS-CoV-2 bajo una autorización de emergencia es problemático tanto desde el punto de vista legal como ético, dado que este tipo de autorizaciones tiene requerimientos de seguridad y eficacia más bajos que una aprobación completa.<sup>22</sup> Sin embargo, la Ley 27491 dice en su artículo 7 que apoya la condición de obligatoriedad cuando exista “una situación de emergencia epidemiológica”.<sup>23</sup>

Otro argumento en contra de la vacunación compulsiva es que podría resultar una medida contraproducente. Bajo el supuesto de que, si la vacuna es tan buena, todos querrían aplicársela y no habría necesidad de hacerla obligatoria, se pretende persuadir a la población de que toda medida obligatoria será siempre rechazada. Más aún, hay quienes argumentan que es probable que las personas desconfíen de la obligatoriedad de vacunas aprobadas bajo uso de emergencia, y la consideren una investigación médica encubierta.<sup>22</sup> Sin embargo, experiencias como la de Italia y Francia en relación con las campañas con la vacuna triple viral luego de experimentar incrementos significativos de los casos de sarampión, desmienten este argumento,<sup>24,25</sup> sin perder de vista que, dada la heterogeneidad ética y cultural entre países, no existe una solución única que aplique a todos.<sup>26</sup>

### CONCLUSIÓN

En el planteo clásico de libertad individual versus beneficio colectivo, reactualizado en este contexto de pandemia, siempre hay una pérdida de la libertad (en tanto se la defina como la capacidad de no actuar sino según la propia decisión),<sup>19</sup> cualquiera sea la intervención considerada. Según esta definición, la libertad y el respeto por la autonomía<sup>14</sup> son categorías equivalentes. Lo que me permito opinar es que la defensa de una libertad individual plena, sin límites, es un enfoque demasiado ingenuo como para ser considerado. Ninguna filosofía ni teología de la modernidad atribuyó al sujeto la libertad como un poder de autodeterminación liso y llano.<sup>19</sup> El determinante íntimo y último de la libertad individual es que es igual para todos: todos los seres humanos somos idéntica e igualmente libres y, en tanto continuemos viviendo en aglomeraciones urbanas (polis), nos encontraremos en la confluencia entre la formulación universalista de la ética kantiana (el uso del barbijo es muy claro a este respecto) y el punto de vista utilitarista. Esto se debe a que, al actuar de esta manera, se lograría maximizar los beneficios como la menor cantidad de personas infectadas, menos enfermos graves y menos muertos atribuibles a esta causa.

Con respecto a los integrantes del equipo de salud, cabe pensar si es razonable aplicar sanciones a profesionales que no se vacunen o que difundan información falsa sobre vacunas.<sup>27</sup> En este punto, es preciso detenerse en dos enfoques. Por un lado, siguiendo a Espósito, planteo que, si bien la asignación de la inmunidad a ciertos miembros de la comunidad siempre estuvo influenciada por la matriz de poder de cada lugar y época, en esta oportunidad debería transferirse a aquellas personas con contraindicaciones para vacunarse. Por otra parte, dado que estas personas requieren más intervenciones asistenciales, es lícito preguntarse quién, si no los miembros del equipo de salud, debería brindarle ese “privilegio” a través de un contacto seguro con profesionales inmunizados. En segundo lugar, este mismo concepto concurre con el principio de solidaridad relacionado con la bioética de los derechos humanos, a partir de las derivaciones de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura:<sup>28</sup> la solidaridad, junto con la cooperación, son la clave para el logro de los niveles más altos de salud, con especial

consideración por los grupos vulnerables.

La bioética de la vacunación, como se mencionó, sintetiza el deontologismo kantiano con la ética utilitarista. Más aún, ese reconocimiento se encuentra también en la ley argentina a través del valor que le otorga a la salud pública por sobre el interés particular, sobre todo en una situación de emergencia epidemiológica en sus artículos 2 (inciso C) y 7.<sup>23</sup> Por último, en este contexto no es posible aplicar la política del último recurso,<sup>29</sup> dado que el nivel de incertidumbre es demasiado alto y que suscribir a esa línea llevaría a incumplir el argumento de oportunidad. En momentos en los que la realidad se modifica de manera permanente (un *koinos kosmos* o universo común prácticamente imposible), en el contexto de noticias falsas que alcanzan altísimos niveles de difusión y de artículos científicos desmentidos luego de ser publicados en las revistas con mayor prestigio, entiendo que es responsabilidad de nosotros, como miembros del equipo de salud, dar ese ejemplo. ■

## REFERENCIAS

1. Coronavirus en EE.UU.: con casi 300.000 casos nuevos en un día, crece el rechazo de médicos y enfermeros a la vacuna. Clarín. Buenos Aires. 3 de enero de 2021. [Acceso: 14 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.clarin.com/mundo/vacuna-crece-rebelion-personal-salud-unidos-pese-avance-coronavirus\\_0\\_ZCtRYS-fb.html](https://www.clarin.com/mundo/vacuna-crece-rebelion-personal-salud-unidos-pese-avance-coronavirus_0_ZCtRYS-fb.html).
2. Facebook, Twitter, options 5 more sharing, LinkedIn, et al. Some healthcare workers refuse to take COVID-19 vaccine, even with priority access. Los Angeles Times 2020. California. Dic 31, 2020. [Acceso: 14 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.latimes.com/california/story/2020-12-31/healthcare-workers-refuse-covid-19-vaccine-access>.
3. Zas Marcos M. Sanidad registrará las razones de quienes se nieguen a ponerse la vacuna contra la COVID-19. ElDiario.es. Madrid. 21 de diciembre de 2020. [Acceso: 14 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.eldiario.es/sociedad/sanidad-registrara-razones-rechazo-vacuna-covid-19\\_1\\_6521846.html](https://www.eldiario.es/sociedad/sanidad-registrara-razones-rechazo-vacuna-covid-19_1_6521846.html).
4. Pinault N. Francia se enfrenta al rechazo de la población a la vacuna contra el COVID-19. Voice of America. 30 de noviembre de 2020. [Acceso: 14 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.voanoticias.com/coronavirus/francia-resistencia-publica-vacuna-contra-covid19>.
5. Kant I. La autonomía de la voluntad como principio supremo de la moralidad. En: Kant I. Fundamentación para una metafísica de las costumbres. 5ta reimpr. Madrid: Alianza; 2019:157-8.
6. Hardin R, Cullity G. The Free Rider Problem. In: Zalta EN (ed). The Stanford Encyclopedia of Philosophy. Winter 2020 ed. Stanford: Metaphysics Research Lab, Stanford University; 2020.
7. Rivera Castro F. El imperativo categórico en la Fundamentación de la Metafísica de las Costumbres. *Rev Digit Univ*. 2004; 5(11):83.
8. Aristóteles. Libro I. En: Aristóteles. Política. Madrid: Gredos; 1988. Págs.50-1.
9. Taylor JS. The Harm Principle. Libertarianism.org. Washington DC. Jun 21, 2011. [Acceso: 17 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.libertarianism.org/media/around-web/harm-principle>.
10. Yaylali M. El principio del daño: El equilibrio del progreso social en la filosofía política de John Stuart Mill. *Foro Interno*. 2019; 19:77-92.
11. Mill JS. On Liberty. In Mill JS. On liberty, utilitarianism, and other essays. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2015; 14,65-6.
12. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014; 369(1645):20130433.
13. VOA News. 95% of World's Vaccines Being Administered in 10 Countries, WHO Official Says. Voice of America - January 14, 2021. [Acceso: 17 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.voanews.com/covid-19-pandemic/95-worlds-vaccines-being-administered-10-countries-who-official-says>.
14. Childress JF. El lugar de la Autonomía en la Bioética. En: Luna F, Salles ALF. Bioética: investigación, muerte, procreación y otros temas de ética aplicada. 2da ed. Buenos Aires: Sudamericana; 2000:Págs.133-44.
15. Childress JF, Faden RR, Gaare RD, Gostin LO, et al. Public health ethics: mapping the terrain. *J Law Med Ethics*. 2002; 30(2):170-8.
16. Varo Baena A. Vaccine bioethics and public health. *Vacunas (English Edition)*. 2020; 21(1):57-63.
17. Marx K. El trabajo enajenado. En: Marx K. Manuscritos de economía y filosofía. Madrid: Alianza; 2003.Págs.104-20.
18. Vera F, Adler V, Uribe MC (eds). ¿Qué podemos hacer para responder al COVID-19 en la ciudad informal? Banco Interamericano de Desarrollo; 2020. [Acceso: 19 de enero de 2021]. Disponible en: <https://publications.iadb.org/es/que-podemos-hacer-para-responder-al-covid-19-en-la-ciudad-informal>.
19. Nancy JL. Un virus demasiado humano. Adrogué: La Cebra; 2020.
20. Espósito R. Immunitas. Protección y Negación de la Vida. Buenos Aires: Amorrortu; 2005.
21. Giubilini A. An Argument for Compulsory Vaccination: The Taxation Analogy. *J Appl Philos*. 2020; 37(3):446-66.
22. Gostin LO, Salmon DA, Larson HJ. Mandating COVID-19 Vaccines. *JAMA*. 2021; 325(6):532-3.
23. Ley 27491. Control de enfermedades prevenibles por vacunación. Buenos Aires, Argentina. 4 de enero de 2019. [Acceso: 19 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-27491-318455>.
24. D'Ancona F, D'Amario C, Maragliano F, Rezza G, et al. Introduction of new and reinforcement of existing compulsory vaccinations in Italy: first evaluation of the impact on vaccination coverage in 2017. *Euro Surveill*. 2018; 23(22):1800238.
25. Lévy-Bruhl D, Fonteneau L, Vaux S, Barret A-S, et al. Assessment of the impact of the extension of vaccination mandates on vaccine coverage after 1 year, France, 2019. *Euro Surveill*. 2019; 24(26):1900301.
26. Drew L. The case for mandatory vaccination. *Nature*. 2019; 575:S58-60.
27. Güel O, García A. Inhabilitada una pediatra por propagar que las vacunas causan el autismo. EL PAÍS. Barcelona/Madrid. 21 de junio de 2019. [Acceso: 18 de enero de 2021]. Disponible en: [https://elpais.com/sociedad/2019/06/20/actualidad/1561034181\\_540468.html](https://elpais.com/sociedad/2019/06/20/actualidad/1561034181_540468.html).
28. UNESCO. Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos. 2005. [Acceso: 19 de enero de 2021]. Disponible en: [http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL\\_ID=31058&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html).
29. Moorthy G. Compulsory COVID-19 Vaccination? Only as a Policy of Last Resort. *VIB*. 2020;6. [Acceso: 19 de enero de 2021]. Disponible en: <https://journals.library.columbia.edu/index.php/bioethics/article/view/7301>.



# Respect for individual autonomy and a collective benefit: Arguments in favor of compulsory SARS-CoV-2 vaccination among health care professionals

Ezequiel Monteverde, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

With the development of SARS-CoV-2 vaccines, a new aspect to be taken into consideration in the midst of the pandemic is vaccine refusal. Since vaccination is voluntary, it is necessary to deal with the fact that some health care team members refuse to receive it. Here I put forward different bioethical arguments: Kantian deontology and the principles of universalizability, humanity, and autonomy; Mill's utilitarianism, with self-protection as the sole end for which humankind is authorized to interfere with its members' freedom of action; Beauchamp and Childress' principlism and the concepts of beneficence and autonomy; Varo Baena's principle of opportunity; and the principle of solidarity resulting from the ethics of human rights. The contributions of contemporary philosophers like Roberto Espósito, Jean-Luc Nancy, and Alberto Giubilini are also included. Two counter-arguments are presented: nonmaleficence and counter-production. Lastly, I suggest that, since common good (in this case, public health) is the intimate and final determining factor of individual freedom and is the same for all, it is above any individual benefit.

**Key words:** *bioethics, COVID-19, utilitarianism, deontology, human rights.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e298>

a. Intensive Care Unit,  
Hospital de Niños  
Ricardo Gutiérrez;  
Fundación  
Trauma, director of  
registration system.

### E-mail address:

Ezequiel  
Monteverde, M.D.:  
ezequielmonteverde@  
gmail.com

### Funding:

None.

### Conflict of interest:

None.

Received: 1-21-2021

Accepted: 3-18-2021

## INTRODUCTION

An aspect related to the novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic and one of the solutions available to the world - mass vaccination- filled the pages of the mass media since the early vaccines were approved by regulatory agencies. Counter-intuitively, after a year of restrictions and human resource loss among the health care team, this intervention, considered a potential solution, is being resisted in some parts of the world.<sup>1-4</sup> To date, vaccination is voluntary worldwide. Therefore, we are faced with how to deal with vaccine refusal among those who are part of, for example, groups of people (health care professionals or not) who work in health-related settings (hospitals, laboratories, diagnostic imaging centers) or nursing facilities, such as elderly residences. Should different citizens have different schedules based on their roles?

## Classical contributions from bioethics

Some answers may be assessed from the point of view of classical doctrines of bioethics, deontology (Kant), and teleology (Mill) or the theory of principles (Beauchamp and Childress). Kant's categorical imperative is presented in three formulations that make up the core of his ethical philosophy: universalizability (acting based on maxims that can be applied to all people), humanity (people as an end in themselves and not as a means to something else), and autonomy (people's capacity to decide for themselves).<sup>5</sup> The possibility of

**To cite:** Monteverde E. Respect for individual autonomy and a collective benefit: Arguments in favor of compulsory SARS-CoV-2 vaccination among health care professionals. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e298-e302.

refusing to receive a vaccine based on the principle of universalizability would only be tolerable in a world where everyone refused vaccination. This is contrary to the current majority opinion and to the prevention standard that has been in place for decades in most countries. If it was proposed to have some people vaccinated while others were not (the latter known as “those who receive the benefits of a collective good without contributing to its production” or free riders),<sup>6</sup> vaccinated people would be used as a means to achieve herd immunity and protect those who are not, which would also be unacceptable. Autonomy is the most controversial aspect because, when living in a community, each individual should contribute something (*munus*, the contribution each member of the community should make to continue being a member) for the common good, and such decision may be against individual beliefs.<sup>7</sup> A libertarian person may say that the purpose of the categorical imperative may be the respect for an individual decision, thus complying with the first (each person makes their own decision about the immunization schedule), second (respect for each person’s will, on the grounds that a massive rejection is tolerable for them), and third formulations (because such decisions are made in full force of each individual’s autonomy). Based on the preceding, the question that arises is whether health is a common goal, whether health is a fully individual possibility in an unhealthy community setting, and what happens with people who, due to their age or health conditions (active disease, comorbidities), cannot receive the vaccine but would benefit from herd immunity resulting from those who are vaccinated. According to Aristotle, human beings are by nature political animals, “human beings are by nature social animals and... the city-state is prior in nature to the household and to each of us individually, for the whole must necessarily be prior to the part.”<sup>8</sup> Based on that statement, are not we all obliged to provide such *munus* to support the minimum structure of our community?

In addition, the harm principle by John S. Mill, who stated that “the only reason to restrict an individual’s action is to prevent harm to others,” is also useful to consider the problem from a different perspective because this principle is one of the pillars of classical liberalism.<sup>9</sup> The general consideration is that the main purpose of liberalism is the protection and promotion of individual autonomy, and Mill is often quoted

as one of its supporters. Although it is true that Mill believed that individual autonomy was not negotiable, he promoted social progress fueled by individuals and understood that the latter were the actual motor of change.<sup>10</sup> Thus, the harm principle was useful to balance the social progress promoted by individuals and social order. In his book *On Liberty*, Mill states: “The object of this essay is to assert one very simple principle, as entitled to govern absolutely the dealings of society with the individual in the way of compulsion and control, whether the means used be physical force in the form of legal penalties, or the moral coercion of public opinion. That principle is that the sole end for which mankind are warranted, individually or collectively, in interfering with the liberty of action of any of their number is self-protection. That the only purpose for which power can be rightfully exercised over any other member of a civilized community, against his will, is to prevent harm to others. (...) If any one does an act hurtful to others, there is a *prima facie* case for punishing him, by law, or, where legal penalties are not safely applicable, by general disapprobation”.<sup>11</sup>

In relation to bioethics in the principles by Beauchamp and Childress, it is easy to find beneficence if we agreed that there is no other public health intervention that has benefited humankind as much as improved access to water and food and vaccines.<sup>12</sup> In relation to the principle of nonmaleficence, it may be affected when considering those who may be harmed; however, how many therapeutic, preventive or diagnostic interventions are free from risks? None. For this reason, raising an argument against vaccines is raising an argument against medicine as a whole, and this is how the problem should be addressed. Certainly, justice is currently the most violated principle because, based on present information, it is possible to claim that access to vaccination will not be equal.<sup>13</sup> In relation to the principle of autonomy (the principle of respect for autonomy, according to Childress), the ethics of the principles itself proposes that it may be overcome or violated when the following conditions are met: proportionality (stronger competing principles), effectiveness (infringing the principle of autonomy protects the competing principles), last resort (the need to protect the competing principles), and the least infringement (being the least intrusive or restrictive aspect in specific circumstances).<sup>14,15</sup> Varo Baena<sup>16</sup> proposed to introduce a fifth principle to the four principles

mentioned before: the principle of opportunity, which is especially relevant in our current situation and for the question raised in this article. This concept refers to the question of whether there is a moral responsibility of vaccination in a specific moment and under certain collective and social conditions. If we consider that the same intervention in two different historical moments would have different consequences, it is clear that such consideration includes not only operational but also ethical aspects. The accelerated authorization of vaccines is proof of this.

### What do contemporary philosophers think of this?

Jean-Luc Nancy picks up Karl Marx for the analysis of the current tension between individual autonomy and collective beneficence. In Marxist terms, there is no autonomy -or there is only for a few- because individuals are alienated. Therefore, the individual versus community approach is untrue because the alleged benefits of an individual perspective are not such, they are not available. Such altered perception, where individuals consider themselves free, autonomous, and capable of choosing for themselves, is the result of the alienating system itself; for this reason, paradoxically, those who claim individual liberty are the staunch defenders of a system that dispossesses them of their being.<sup>17</sup> For example, how can a person with no access to safe water wash their hands often?<sup>18</sup> According to Nancy: "What is typical of individuals is that they are incomparable, immense, and incomprehensible, even by themselves. It is not a matter of possessions, it is about being unique, exclusive, and whose exclusive uniqueness, by definition, is only realized among and with all; against or in spite all, but always involved in the relationship and exchange (communication)".<sup>19</sup> The pandemic threatened our autonomy, revealed our interconnection, and focused on relational aspects that provide a fake concept of autonomy. The absence of autonomy evidenced that we need to lean on each other to achieve our goals, but how do we do it? Is it possible to lean on each other based on equality? Can resources be distributed in such a manner that we would recognize each other as equals? Certainly not, as shown by the distribution of the first vaccine doses.<sup>13</sup> Roberto Espósito, an Italian philosopher whose work may be described as biopolitical, analyzed the association between two concepts:

"community" (politics) and "immunity" (medical-epidemiological). Both share the *munus* root: community is thus a human group brought together by a common law and obligation, but also by a contribution (each individual offers their share to the common good, which is then used as guiding principle). On the other side, immunity was a privilege conferred to certain community members who did not have to provide the *munus*, and is still seen nowadays, for example, in terms of parliamentary or diplomatic immunity.<sup>20</sup> Thus, the community arranges itself around such obligations and contributions.

Also based on deontology, Alberto Giubilini challenges the argument of harm to others and proposes an analogy between vaccine refusal and tax evasion, and quotes a fragment from *On Liberty*: "... every one who receives the protection of society owes a return for the benefit (...) renders it indispensable that each should be bound to observe a certain line of conduct towards the rest. This conduct consists, first, in not injuring the interests of one another (...) in each person's bearing his share (to be fixed on some equitable principle) of the labors and sacrifices incurred for defending society or its members from injury and molestation."<sup>11</sup> This means that, since the individual contributions of a person are unlikely to have an impact on a group level, beyond harming or not being good for others, the inclusion of labor and sacrifice is based on the concept of equity, i.e., what we have to do as parts of a whole.<sup>21</sup> To this end, there are moral justifications (a small individual effort to achieve an important collective good) and also legal ones (to the extent that the goods at stake are relevant for society, the implementation of legal strategies to attain them is justified). As in the case of tax payment, the State is obliged to warrant equal vaccination: the individual duty of making contributions is positively reinforced as more and more individuals take part in the compulsory vaccination campaign.

### Two arguments to be considered

Although compulsory vaccination may be questioned under the nonmaleficence principle because current vaccines have been approved before completing phase III trials and with an insufficient follow-up time to document adverse events in the median and long term, this argument is based on two false allegations. On the one side, it assumes that the only risk for health is that of developing adverse events due to

the vaccine but overlooks the risk from becoming infected. On the other side, it is worth asking what the cost of infection is to third parties because an individual decided not to get vaccinated and what would happen if such person was in contact (at work, socially, etc.) with people who have a greater risk for a severe clinical presentation. In some countries, like the United States, establishing mandatory SARS-CoV-2 vaccination with vaccines approved by virtue of an emergency use authorization is problematic from a legal and an ethical perspective because this type of authorization has looser safety and effectiveness requirements than a full authorization.<sup>22</sup> However, section 7 of Argentinian Law no. 27491 supports such mandatory nature in case of “an epidemiological emergency”.<sup>23</sup>

Another argument against compulsory vaccination is that it may result in a counterproductive measure. Under the assumption that, if the vaccine was so good, everyone would want to receive it and there would be no need to make it mandatory, it is believed that the population will be convinced that any compulsory measure will always be rejected. Moreover, some people claim that individuals will most likely have no confidence in compulsory vaccines approved by virtue of an emergency use authorization and consider them part of a covert investigation.<sup>22</sup> However, the experiences of Italy and France in relation to the MMR vaccine campaigns after observing a significant increase in measles cases refute such argument,<sup>24,25</sup> without overlooking the fact that, given the ethical and cultural heterogeneity among countries, there is not a single solution for all.<sup>26</sup>

## CONCLUSION

In the traditional approach of individual liberty versus a collective benefit, brought to the current pandemic context, there is always a loss of liberty (when defined as the ability to act according to one’s own decision),<sup>19</sup> no matter the intervention proposed. According to this definition, liberty and respect for autonomy<sup>14</sup> are equivalent categories. In my opinion, the defense of full individual liberty, without limitations, is too naive to even be considered. No modern philosophy or theology has assigned individuals with liberty as a plain and simple self-determination power.<sup>19</sup> The intimate and ultimate determining factor of individual liberty is that it is equal for all: all human beings are equally and identically free and, as long as we continue living in urban areas (polis), we will

find ourselves converging between the Kantian universalizability (wearing masks is a clear example) and the utilitarian perspective. This is because, when acting in this manner, benefits would be maximized, such as a lower number of infected people, fewer severely ill people, and fewer deaths attributed to COVID-19.

In relation to health care team members, it is worth considering whether it would be reasonable to enforce sanctions on health care team members who refuse to get vaccinated or who disseminate fake news about the vaccines.<sup>27</sup> In relation to this, it is necessary to consider two approaches. On the one side, and in accordance with Espósito, I believe that, although reserving immunity to certain members of the community has always been influenced by the power dynamics of each place and time, this time it should be given to those with contraindications for vaccination. On the other side, since these people require more health care interventions, it is reasonable to wonder who else, if not health care team members, should provide such “privilege” through a safe contact with vaccinated professionals. Secondly, this principle is also consistent with that of solidarity in relation to the bioethics of human rights based on the ramifications of the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights by the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization:<sup>28</sup> solidarity, together with cooperation, are key to achieve the highest level of health, with special regard for vulnerable groups.

As mentioned, the bioethics of vaccination is a synthesis of Kantian deontology and utilitarian ethics. Moreover, such recognition is also found in sections 2 (paragraph C) and 7 of the Argentine law, which assigns public health a value that is above that of individual interests, especially in an epidemiological emergency.<sup>23</sup> Lastly, in this context, it is not possible to implement the last resort policy<sup>29</sup> because the level of uncertainty is too high and subscribing to this line would lead to breaching the argument of opportunity. In a time when reality is permanently modified (a *koinos kosmos* or shared universe impossible to achieve), in the context of widely disseminated fake news and scientific articles that are refuted once published by the most prestigious journals, I believe it is our responsibility, as members of the health care team, to set the example. ■

## REFERENCES

1. Coronavirus en EE.UU.: con casi 300.000 casos nuevos en un día, crece el rechazo de médicos y enfermeros a la vacuna.



- Clarín. Buenos Aires. 3 de enero de 2021. [Accessed on: January 14<sup>th</sup>, 2021]. Available at: [https://www.clarin.com/mundo/vacuna-crece-rebelion-personal-salud-unidos-pese-avance-coronavirus\\_0\\_ZCtRYS-fb.html](https://www.clarin.com/mundo/vacuna-crece-rebelion-personal-salud-unidos-pese-avance-coronavirus_0_ZCtRYS-fb.html).
2. Facebook, Twitter, options 5 more sharing, LinkedIn, et al. Some healthcare workers refuse to take COVID-19 vaccine, even with priority access. Los Angeles Times 2020. California. Dec 31, 2020. [Accessed on: January 14<sup>th</sup>, 2021]. Available at: <https://www.latimes.com/california/story/2020-12-31/healthcare-workers-refuse-covid-19-vaccine-access>.
  3. Zas Marcos M. Sanidad registrará las razones de quienes se nieguen a ponerse la vacuna contra la COVID-19. ElDiario.es. Madrid. 21 de diciembre de 2020. [Accessed on: January 14<sup>th</sup>, 2021]. Available at: [https://www.eldiario.es/sociedad/sanidad-registrara-razones-rechazo-vacuna-covid-19\\_1\\_6521846.html](https://www.eldiario.es/sociedad/sanidad-registrara-razones-rechazo-vacuna-covid-19_1_6521846.html).
  4. Pinault N. Francia se enfrenta al rechazo de la población a la vacuna contra el COVID-19. Voice of America. 30 de noviembre de 2020. [Accessed on: January 14<sup>th</sup>, 2021]. Available at: <https://www.voanoticias.com/coronavirus/francia-resistencia-publica-vacuna-contra-covid19>.  
Kant I. La autonomía de la voluntad como principio supremo de la moralidad. In: Kant I. Fundamentación para una metafísica de las costumbres. 5.<sup>a</sup> reimp. Madrid: Alianza; 2019:157-8.
  5. Hardin R, Cullity G. The Free Rider Problem. In: Zalta EN (ed). The Stanford Encyclopedia of Philosophy. Winter 2020 ed. Stanford: Metaphysics Research Lab, Stanford University; 2020.
  6. Rivera Castro F. El imperativo categórico en la Fundamentación de la Metafísica de las Costumbres. *Rev Digit Univ*. 2004; 5(11):83.
  7. Aristóteles. Libro I. In: Aristóteles. Política. Madrid: Gredos; 1988. Pages.50-1.
  8. Taylor JS. The Harm Principle. Libertarianism.org. Washington DC. Jun 21, 2011. [Accessed on: January 17<sup>th</sup>, 2021]. Available at: <https://www.libertarianism.org/media/around-web/harm-principle>.
  9. Yaylali M. El principio del daño: El equilibrio del progreso social en la filosofía política de John Stuart Mill. *Foro Interno*. 2019; 19:77-92.
  10. Mill JS. On Liberty. In Mill JS. On liberty, utilitarianism, and other essays. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2015; 14:65-6.
  11. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014; 369(1645):20130433.
  12. VOA News. 95 % of World's Vaccines Being Administered in 10 Countries, WHO Official Says. Voice of America - January 14, 2021. [Accessed on: January 17<sup>th</sup>, 2021]. Available at: <https://www.voanews.com/covid-19-pandemic/95-worlds-vaccines-being-administered-10-countries-who-official-says>.
  13. Childress JF. El lugar de la Autonomía en la Bioética. In: Luna F, Salles ALF. Bioética: investigación, muerte, procreación y otros temas de ética aplicada. 2.<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Sudamericana; 2000. Pages.133-44.
  14. Childress JF, Faden RR, Gaare RD, Gostin LO, et al. Public health ethics: mapping the terrain. *J Law Med Ethics*. 2002; 30(2):170-8.
  15. Varo Baena A. Vaccine bioethics and public health. *Vacunas (English Edition)*. 2020; 21(1):57-63.
  16. Marx K. El trabajo enajenado. In: Marx K. Manuscritos de economía y filosofía. Madrid: Alianza; 2003. Pages.104-20.
  17. Vera F, Adler V, Uribe MC (eds). ¿Qué podemos hacer para responder al COVID-19 en la ciudad informal? Banco Interamericano de Desarrollo; 2020. [Accessed on: January 19<sup>th</sup>, 2021]. Available at: <https://publications.iadb.org/es/que-podemos-hacer-para-responder-al-covid-19-en-la-ciudad-informal>.
  19. Nancy JL. Un virus demasiado humano. Adrogué: La Cebra; 2020.
  20. Espósito R. Immunitas. Protección y Negación de la Vida. Buenos Aires: Amorrortu; 2005.
  21. Giubilini A. An Argument for Compulsory Vaccination: The Taxation Analogy. *J Appl Philos*. 2020; 37(3):446-66.
  22. Gostin LO, Salmon DA, Larson HJ. Mandating COVID-19 Vaccines. *JAMA*. 2021; 325(6):532-3.
  23. Ley 27491. Control de enfermedades prevenibles por vacunación. Buenos Aires, Argentina. 4 de enero de 2019. [Accessed on: January 19<sup>th</sup>, 2021]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-27491-318455>.
  24. D'Ancona F, D'Amaro C, Maraglino F, Rezza G, et al. Introduction of new and reinforcement of existing compulsory vaccinations in Italy: first evaluation of the impact on vaccination coverage in 2017. *Euro Surveill*. 2018; 23(22):1800238.
  25. Lévy-Bruhl D, Fonteneau L, Vaux S, Barret A-S, et al. Assessment of the impact of the extension of vaccination mandates on vaccine coverage after 1 year, France, 2019. *Euro Surveill*. 2019; 24(26):1900301.
  26. Drew L. The case for mandatory vaccination. *Nature*. 2019; 575:S58-60.
  27. Güel O, García A. Inhabilitada una pediatra por propagar que las vacunas causan el autismo. EL PAÍS. Barcelona/Madrid. 21 de junio de 2019. [Accessed on: January 18<sup>th</sup>, 2021]. Available at: [https://elpais.com/sociedad/2019/06/20/actualidad/1561034181\\_540468.html](https://elpais.com/sociedad/2019/06/20/actualidad/1561034181_540468.html).
  28. UNESCO. Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos. 2005. [Accessed on: January 19<sup>th</sup>, 2021]. Available at: [http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL\\_ID=31058&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html).
  29. Moorthy G. Compulsory COVID-19 Vaccination? Only as a Policy of Last Resort. *VIB*. 2020;6. [Accessed on: January 19<sup>th</sup>, 2021]. Available at: <https://journals.library.columbia.edu/index.php/bioethics/article/view/7301>.

# Trombocitopenia neonatal: Revisión.

## II. Trombocitopenias no inmunes; transfusión de plaquetas

*Neonatal thrombocytopenia: A review.*

*II. Non-immune thrombocytopenia; platelet transfusion*

Dr. Hugo Donato<sup>a</sup>

### RESUMEN

Las trombocitopenias de causa no inmunológica son ocasionadas por múltiples patologías; las más frecuentes son las debidas a infecciones extra- o intrauterinas y las secundarias a otras patologías involucradas en la interrelación niño-placenta-madre. En este segundo artículo, se enumeran sus causas y se describen en detalle las distintas patologías. La transfusión de plaquetas es ampliamente utilizada en neonatología, tanto para tratamiento como para profilaxis de hemorragias. Sin embargo, no hay aún consenso generalizado sobre el umbral de recuento plaquetario conveniente para indicar la transfusión ni sobre sus reales indicaciones. Se comentan artículos recientes sobre las distintas estrategias propuestas. Se enfatiza la discusión sobre los múltiples efectos adversos de las transfusiones de plaquetas, cuyo conocimiento está cambiando el paradigma relativo a sus indicaciones, lo que sugiere que se debe aplicar una política mucho más restrictiva al respecto. **Palabras clave:** trombocitopenia, recién nacido, infecciones, transfusión de plaquetas, hemorragia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e303>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e303>

**Cómo citar:** Donato H. Trombocitopenia neonatal: Revisión. II. Trombocitopenias no inmunes; transfusión de plaquetas. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e303-e314.

a. Consultorios  
Privados de  
Hematología Infantil.  
Ciudad Autónoma  
de Buenos Aires,  
Argentina.

*Correspondencia:*  
Dr. Hugo Donato:  
hcdonato@gmail.com

*Financiamiento:*  
Ninguno.

*Conflicto de intereses:*  
Ninguno que declarar.

Recibido: 27-8-2020  
Aceptado: 30-10-2020

### TROMBOCITOPENIAS DE CAUSA NO INMUNE

Las trombocitopenias no inmunes pueden ser causadas por el aumento de destrucción, la producción disminuida o un mecanismo mixto. Para algunas, aún se desconoce el mecanismo causal.

### Infecciones perinatales

Son la causa más frecuente de trombocitopenia en el recién nacido. Cualquier infección bacteriana, viral o micótica puede producir descenso del recuento plaquetario (RP).<sup>1</sup> Se estima que el 54-80 % de los neonatos infectados presenta trombocitopenia, sin evidencia de coagulación intravascular diseminada (CID) en más de la mitad de los casos.<sup>2-4</sup> Se debe, básicamente, al aumento de destrucción plaquetaria, y puede coexistir la disminución de la síntesis (Figura 1).<sup>1,5,6</sup>

El descenso del RP es precoz; puede incluso preceder al comienzo de la sintomatología de infección y, en general, persiste durante alrededor de una semana.<sup>2-4</sup> Si la trombocitopenia es aislada, no asociada a CID, habitualmente, no es grave y las manifestaciones hemorrágicas son mínimas.<sup>1</sup>

### Enterocolitis necrotizante

La trombocitopenia forma parte casi constante del cuadro clínico de esta enfermedad, ya que ocurre en el 80-90 % de los neonatos afectados, sin CID asociada.<sup>7,8</sup> El RP suele oscilar entre 30 y 60 x 10<sup>9</sup>/l, y puede traer manifestaciones hemorrágicas de moderadas a graves.<sup>1</sup>

La trombocitopenia se considera un factor predictivo de mal pronóstico.<sup>9</sup> Se debe al aumento de destrucción por alguna causa aún no conocida, aunque también podría jugar algún rol una supresión de la producción.<sup>10,11</sup> El tratamiento habitual es con transfusión de plaquetas (TP) para mantener un RP considerado

seguro, aunque algunos estudios cuestionan su indicación en esta patología.<sup>12-14</sup>

**Infecciones intrauterinas**

Son una de las causas más frecuentes de trombocitopenia, generalmente, asociada a anemia y/o neutropenia, y, otras veces, forman parte de una CID.<sup>5</sup> Puede ser causada por destrucción aumentada, síntesis disminuida o ambos mecanismos juntos. Característicamente, el *rash* petequeial aparece desde el primer día de vida y puede persistir durante semanas o meses.

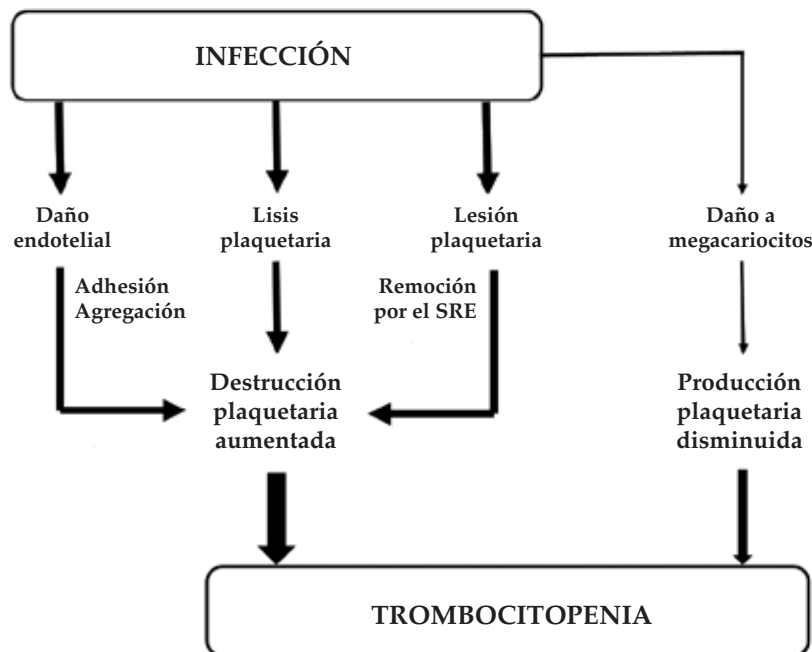
El **citomegalovirus** es la infección intrauterina más frecuente, ya que es adquirido por el 0,2-25 % de los fetos.<sup>16-18</sup> Se observa trombocitopenia en el 36-70 % de los casos.<sup>19-21</sup> A veces, constituye la única manifestación de infección congénita por citomegalovirus. Las petequias, raramente, están presentes al nacer; por lo general, aparecen a las pocas horas y desaparecen algunas semanas después. Se debe considerar que el *rash* petequeial que puede presentarse no está necesariamente asociado con la trombocitopenia.

Es característica la ausencia casi total de megacariocitos en la médula ósea debido a la acción directa del citomegalovirus sobre estos, por lo que el principal mecanismo involucrado es la disminución de la producción plaquetaria.<sup>19,22,23</sup> Además, hay abundante evidencia que demuestra que también hay aumento de destrucción plaquetaria, ya sea secundaria a CID, a anticuerpos o a hiperesplenismo.<sup>16,24-26</sup>

El 40-80 % de los niños infectados con **rubeola** presentan trombocitopenia.<sup>27-34</sup> El RP al nacer, habitualmente, es inferior a  $50 \times 10^9/l$  y, por lo general, se normaliza en forma espontánea al final de la segunda semana, aunque puede persistir hasta los 2 meses.<sup>19,29,35</sup> Clínicamente, se manifiesta con púrpura, que es más intensa en las primeras horas de vida; la hemorragia grave es muy poco frecuente.<sup>19</sup> En la médula ósea, se observa marcada disminución de megacariocitos, lo que evidencia que la supresión de síntesis es el principal mecanismo involucrado.<sup>15,33</sup>

En las otras infecciones, el mecanismo causal es el aumento de destrucción. En **sífilis**, la anemia

FIGURA 1. Mecanismos causantes de la trombocitopenia en las infecciones



SRE: sistema reticuloendotelial.

Los mecanismos de producción son múltiples. El principal es el aumento de destrucción plaquetaria, que es mediado por distintas vías. Las plaquetas pueden ser directamente destruidas por el germen o ser dañadas para ser posteriormente removidas por el sistema reticuloendotelial. También puede ocurrir daño del endotelio, que lleva a la adhesión a este y agregación plaquetaria. Además, puede producirse la disminución de la síntesis plaquetaria debida al daño directo del germen a los megacariocitos, evidenciable por la disminución del número de megacariocitos y/o el aumento de los niveles de trombopoyetina circulante.

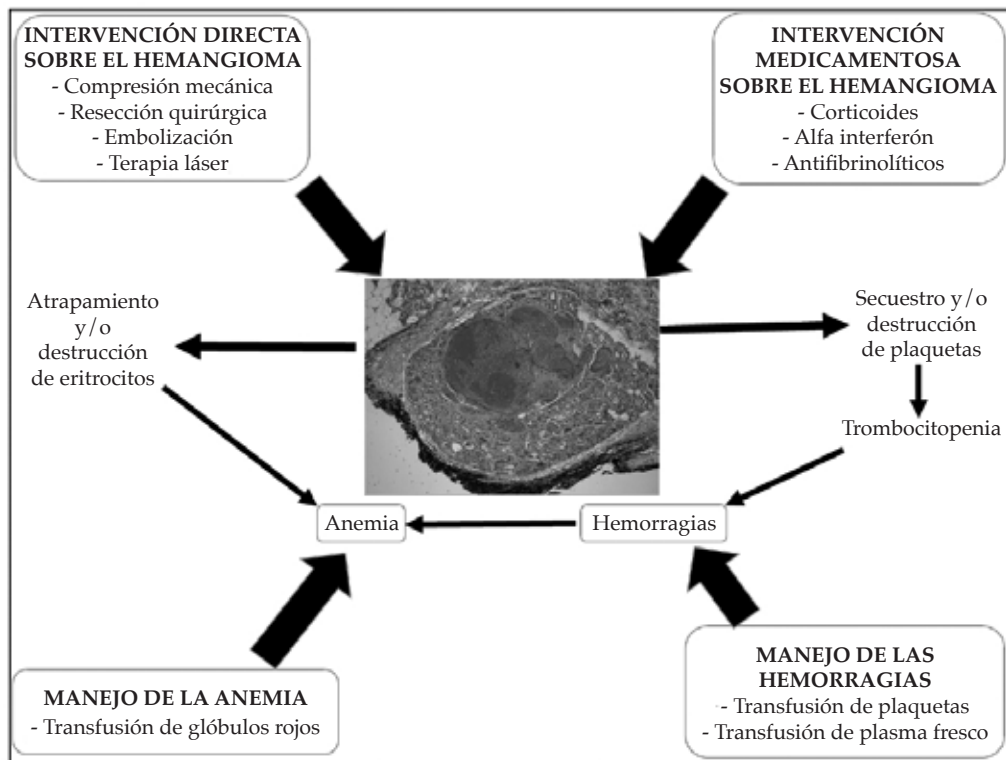
Fuente: elaboración propia.

es la manifestación hematológica más frecuente, pero se observa trombocitopenia asociada en el 28-45 % de los casos.<sup>36,37</sup> En **toxoplasmosis**, la trombocitopenia también es menos frecuente que la anemia y se observa en, aproximadamente, el 10 % de los niños.<sup>19,38</sup> En la infección por **enterovirus**, la CID es la manifestación más frecuente, y las hemorragias secundarias a esta son una de las causas más importantes de muerte.<sup>39-42</sup> Se puede presentar trombocitopenia aislada en alrededor del 17 % de los casos.<sup>40</sup> En la infección por **herpes virus**, la trombocitopenia por CID también es la alteración hematológica más frecuente, presente en el 40-50 % de los casos, y es un factor indicador de mal pronóstico.<sup>19,43-46</sup> En aproximadamente el 86 % de los niños con *hydrops foetalis* secundario a la anemia grave producida por **parvovirus B19**, se observa trombocitopenia.<sup>47</sup>

### Microangiopatías trombóticas

Los síndromes de microangiopatía trombótica (MAT) se caracterizan por trombocitopenia, anemia hemolítica y visualización de eritrocitos fragmentados. La causa más común es la CID, que puede desencadenarse por múltiples patologías asociadas a la ocurrencia de acidosis, hipoxia y/o *shock*.<sup>48-50</sup> La **púrpura trombocitopénica trombótica** congénita, debida a deficiencia parcial o total de ADAMTS13, una proteasa que segmenta al factor de Von Willebrand,<sup>51</sup> y el **síndrome urémico hemolítico atípico**, causado por desregulación del sistema de complemento, son dos patologías raras, pero muy graves, que deben sospecharse en todo neonato con MAT sin causa evidente.<sup>52-54</sup>

FIGURA 2. Intervenciones terapéuticas posibles en el síndrome de Kasabach-Merritt



Cuando, por la localización o la gravedad, se decida tomar una conducta medicamentosa activa sobre el hemangioma, la utilización de corticoides es la primera opción, aunque de dudosa utilidad. El interferón alfa, a través de su efecto inhibitor de la angiogénesis, ha dado buenos resultados, aunque no siempre es efectivo y puede provocar reacciones adversas importantes. Está indicado cuando la corticoterapia ha fracasado. La intervención directa sobre el hemangioma puede hacerse mediante resección quirúrgica, su embolización o terapia láser, con resultados variables y probable aparición de complicaciones derivadas de estos procedimientos. La terapia de sustitución con transfusión de plaquetas, de plasma o de glóbulos rojos desplasmatisados debe ser personalizada para cada paciente.

Fuente: elaboración propia.



## Hemangioma gigante

La trombocitopenia secundaria a hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt) puede o no acompañarse de hemorragias. Se trata de hemangioendoteliomas congénitos que se evidencian desde el nacimiento. Por lo general, son grandes y solitarios, y pueden localizarse en cualquier sitio, aunque raramente en los órganos (hígado o bazo).<sup>55-57</sup>

El mecanismo de la trombocitopenia es por secuestro o destrucción plaquetaria dentro de la masa tumoral, y es frecuente la existencia de un proceso de CID.<sup>58,59</sup> Puede coexistir anemia, como consecuencia del sangrado o por atrapamiento y destrucción eritrocitaria dentro de la masa tumoral.<sup>60</sup> Respecto al tratamiento, se debe considerar que los hemangiomas tienen tendencia a remitir espontáneamente, por lo que deben evaluarse sus riesgos potenciales. En la *Figura 2*, se muestran las intervenciones terapéuticas posibles.<sup>60-68</sup>

## Trombocitopenias secundarias a otras patologías del niño

En algunos casos de **hiperbilirrubinemia grave en luminoterapia** de varios días, se ha observado trombocitopenia, igual que en algunos niños con **enfermedad hemolítica grave por incompatibilidad Rh**.<sup>69-71</sup> Se debe al daño plaquetario producido por la luminoterapia.<sup>72,73</sup> En la enfermedad hemolítica Rh, probablemente, exista algún mecanismo adicional relacionado con la reacción inmunológica.<sup>74</sup> La trombocitopenia casi nunca es grave. El RP, generalmente, se mantiene entre 50 y 150 x 10<sup>9</sup>/l y se normaliza dentro de las 48 horas de haberse suspendido la luminoterapia.<sup>1</sup>

Algunos estudios han comunicado que el 20-30 % de los niños con **síndrome de policitemia-hiperviscosidad** presentan trombocitopenia, probablemente, relacionada con el aumento en adhesión y agregación plaquetaria y la disminución de su vida media.<sup>75-77</sup> Los **trastornos respiratorios perinatales** pueden asociarse con trombocitopenia de gravedad variable. Es más frecuente en el síndrome de aspiración perinatal (aproximadamente, el 13 % de los casos) que en la membrana hialina o asfixia neonatal.<sup>78</sup> En los niños con **retardo de crecimiento intrauterino**, la trombocitopenia puede estar presente.<sup>79</sup> Es mucho más común en los prematuros que en los niños de término.<sup>1,79,80</sup> Es causada, básicamente, por producción plaquetaria disminuida, pero también puede existir destrucción plaquetaria aumentada

secundaria a hipoxia intrauterina o a anticuerpos anti antígenos leucocitarios humanos (*anti-human leukocyte antigen; anti-HLA*, por sus siglas en inglés).<sup>5,81-84</sup> La trombocitopenia aparece en los primeros días; es moderada y, generalmente, no dura más de 2 semanas.<sup>84</sup>

## Trombocitopenias por ocupación medular

La trombocitopenia es consecuencia de alguna enfermedad que ocupa la cavidad medular y reemplaza gradualmente el tejido medular normal. Ocurre en leucemia congénita, desorden mieloproliferativo transitorio, neuroblastoma, histiocitosis de células de Langerhans y osteopetrosis. Es muy poco frecuente.

## Trombocitopenias amegacariocíticas

Son enfermedades raras, caracterizadas por la ausencia total o parcial de megacariocitos en la médula ósea. La **trombocitopenia amegacariocítica congénita** es una enfermedad transmitida en forma autosómica recesiva, caracterizada por trombocitopenia grave que se va desarrollando desde el nacimiento.<sup>85,86</sup> Puede ser causada por mutaciones en los genes *MPL* o *THPO*.<sup>87,88</sup>

La mayoría de los pacientes no presentan anomalías físicas asociadas, aunque se han descrito micrognatia, microcefalia, cardiopatías congénitas, retardo de crecimiento y trastornos de maduración.<sup>86,89</sup> La asociación con estas alteraciones físicas puede confundir el cuadro con una anemia de Fanconi, por lo que debe recurrirse a la prueba de fragilidad cromosómica para el diagnóstico diferencial. La trombocitopenia aparece durante la primera semana en más del 50 % de los casos.<sup>86,90</sup>

La mortalidad es elevada, generalmente, secundaria a hemorragia intracraneana. Estos pacientes tienen predisposición a evolucionar a anemia aplásica (el 50% de los casos), leucemia o mielodisplasia,<sup>85,86,89,91</sup> por lo que el tratamiento de elección es el trasplante de células progenitoras hemopoyéticas, que debe realizarse lo más precozmente posible y con el que se alcanzan sobrevivencias superiores al 90%.<sup>92,93</sup> Hasta concretar el procedimiento, el paciente debe manejarse con TP.<sup>89,91</sup> También se está evaluando el tratamiento con romiplostim, que se ha mostrado muy efectivo en 3 niños de una familia afectada.<sup>88</sup>

La **trombocitopenia con ausencia de radio** (TAR) es un síndrome de transmisión autosómica recesiva, caracterizado por la ausencia bilateral del radio.<sup>86</sup> Pueden asociarse otras

malformaciones esqueléticas, especialmente, de los miembros superiores, y de otros órganos; las más frecuentes son las cardiopatías congénitas (el 22-33 %), hemangioma facial (el 24 %) y anomalías renales (el 23 %).<sup>86,94-96</sup> La trombocitopenia es grave y se manifiesta en la primera semana de vida en el 59 % de los casos y antes de los 4 meses en el 90 %.<sup>86,96</sup> Tiene una mortalidad de alrededor del 25 %, habitualmente, por hemorragia intracraneana y en los primeros meses de vida.<sup>86,90,95</sup> A partir del año de vida, la trombocitopenia tiende a remitir, y se alcanza la remisión a los 4 años en el 70 % de los casos.<sup>91</sup> Nunca evolucionan hacia la pancitopenia y, generalmente, se considera que no tienen propensión a la malignización,<sup>74,85,86,89,97</sup> aunque se han descrito aislados casos de leucemia.<sup>98-100</sup> El tratamiento consiste en TP periódicamente, tratando de mantener el RP por encima de  $30 \times 10^9/l$ .<sup>1,74,89,91,93</sup>

La **trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radio-cubital** es una patología de transmisión autosómica dominante, que se comporta en forma similar a la trombocitopenia amegacariocítica congénita. Se caracteriza por la presencia de sinostosis radio-cubital proximal y puede asociarse clindactilia, sindactilia, displasia de caderas e hipoacusia.<sup>85,91,93</sup>

La trombocitopenia neonatal puede, a veces, representar la manifestación inicial de la **anemia de Fanconi** y persistir durante varios años como síntoma único hasta que, gradualmente, se va instalando la pancitopenia característica de la enfermedad.<sup>89</sup>

### Trombocitopenias hereditarias

Son síndromes causados por alteraciones estructurales de las plaquetas. En muchos, las plaquetas presentan, además, trastornos en su función.<sup>85,101</sup> La trombocitopenia puede asociarse a compromiso de otras progenies hemopoyéticas o de otros órganos (riñón, oído, ojos, piel, etc.) o a la evolución a la malignización. Conforman un grupo de múltiples patologías, algunas mejor conocidas que otras, y es, además, continua la descripción de nuevos síndromes.<sup>85,102</sup>

En la *Tabla 1*, se muestra su clasificación de acuerdo con el tamaño plaquetario, que es una de las formas más prácticas de hacerlo.<sup>102</sup> Generalmente, la trombocitopenia es de leve a moderada; solo en unos pocos síndromes, llega a ser grave. La mayoría se manifiestan después del primer año de vida y son raras en el período neonatal. La cantidad de megacariocitos en la médula ósea es normal.

Recientemente, se ha descrito un caso de trombocitopenia neonatal grave, primero diagnosticada como trombocitopenia neonatal aloinmune, en un niño con una mutación novel relacionada con *MYH-9*.<sup>103</sup> Las más frecuentes son las macrotrombocitopenias, fundamentalmente, las causadas por mutaciones del gen *MYH-9*, que codifica la cadena pesada de la miosina no-muscular IIA. Se pueden acompañar de otras manifestaciones clínicas y de laboratorio, y conformar distintos síndromes, que antes se describían como entidades distintas, pero, actualmente, se consideran una única enfermedad con un espectro clínico heterogéneo.<sup>85,102</sup> Un rasgo característico de esta patología, presente en la mayoría de los casos, es la presencia de inclusiones azurófilas similares a cuerpos de Döhle, correspondientes a agrupamientos (*clusters*) de ribosomas, en el citoplasma de neutrófilos, eosinófilos y monocitos (*Figura 3*).

### Enfermedades metabólicas hereditarias

Son patologías excepcionalmente raras, que pueden presentar trombocitopenia desde el nacimiento. Entre los casos comunicados, se incluyen acidemia metilmalónica, glicinemia cetósica, acidemia isovalérica y acidemia por deficiencia de holocarboxilasa sintetasa.<sup>60,104-106</sup>

### Anomalías cromosómicas

Varias alteraciones, principalmente, las trisomías 13, 18 y 21 y el síndrome de Turner, pueden producir trombocitopenia neonatal.<sup>107</sup> En

TABLA 1. Clasificación de las trombocitopenias hereditarias

<b>Con plaquetas de tamaño grande (macrotrombocitopenias)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades relacionadas al gen <i>MYH9</i></li> <li>• Síndrome de Bernard-Soulier</li> <li>• Síndrome de plaqueta gris</li> <li>• Enfermedad de von Willebrand tipo plaquetario</li> <li>• Enfermedades relacionadas al gen <i>GATA1</i></li> <li>• Trombocitopenia tipo Paris-Trousseau</li> <li>• Síndrome de Jacobsen</li> <li>• Trombocitopenia asociada con sitoesterolemia</li> <li>• Trombocitopenia relacionada al gen <i>FLNA</i></li> <li>• Macrotrombocitopenia relacionada al gen <i>TUBB1</i></li> </ul>
<b>Con plaquetas de tamaño normal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno plaquetario familiar con predisposición a leucemia mieloblástica aguda</li> <li>• Trombocitopenia relacionada al gen <i>ANKRD26</i></li> <li>• Trombocitopenia relacionada al gen <i>CYCS</i></li> </ul>
<b>Con plaquetas de tamaño pequeño</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Wiskott-Aldrich</li> <li>• Trombocitopenia ligada al X</li> </ul>

un estudio sobre 5194 muestras de sangre fetal, se observó trombocitopenia en 247 de ellas (el 4,8 %), de las cuales 43 (el 17 %) correspondían a fetos portadores de trastornos cromosómicos. Se observó trombocitopenia en 26/30 casos de trisomía 18; 6/11 casos de trisomía 13; 5/16 casos de síndrome de Turner; 3/4 casos de triploidía y 3/44 casos de trisomía 21.<sup>20</sup> La trombocitopenia, habitualmente, es de leve a moderada y no ocasiona hemorragias importantes.<sup>1,20</sup>

### Trombocitopenias secundarias a enfermedades maternas

La **hipertensión arterial** (HTA) ocurre en el 12 % de los embarazos, y es grave en el 3 % de ellos. Representa una de las causas más frecuentes de trombocitopenia neonatal.<sup>108-111</sup> En una revisión sobre 1414 embarazos con HTA grave, se observó que 130 neonatos presentaron trombocitopenia, pero, solo en 5 de ellos (el 0,4 % del total), el RP estuvo por debajo de  $50 \times 10^9/l$ .<sup>112</sup> Por lo general, los niños no presentan hemorragias y el RP se normaliza en 5-7 días.<sup>74</sup> El **hipertiroidismo** materno puede, raramente, producir trombocitopenia neonatal.<sup>113</sup>

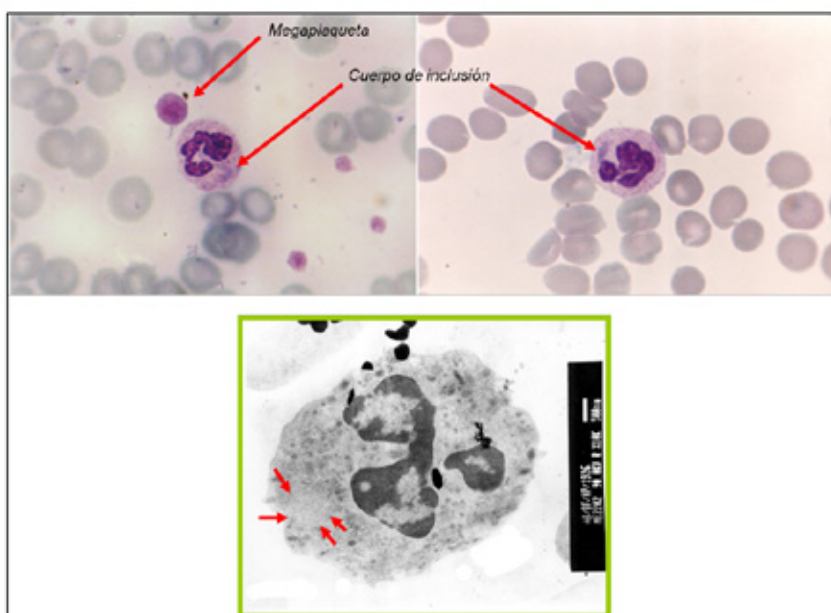
### TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

Si bien la TP es un procedimiento útil en el manejo de los trastornos plaquetarios, se debe destacar que no hay relación directa entre la trombocitopenia grave y la aparición de hemorragias.<sup>114-120</sup> En algunos estudios prospectivos observacionales, se vio que el sangrado estuvo presente en solo el 9-10 % de los neonatos gravemente trombocitopénicos.<sup>115,121</sup> En una revisión sobre seis estudios, con el objetivo de determinar si la transfusión profiláctica reducía el riesgo de sangrado, no se encontró evidencia de relación causa-efecto entre RP y sangrado.<sup>122</sup>

Actualmente, se considera que la gravedad de la trombocitopenia *per se* no es el factor predictivo más certero del riesgo de sangrado. Existen otros parámetros que determinan tanto su ocurrencia como su gravedad, entre ellos, la edad gestacional, la edad cronológica, la causa de la trombocitopenia, la coexistencia con otros defectos de coagulación, la integridad del endotelio vascular, las condiciones metabólicas asociadas a estrés oxidativo, los medicamentos, el volumen plaquetario, etc.<sup>123</sup>

Distintas publicaciones han establecido que, frente a situaciones de sangrado activo,

FIGURA 3. Enfermedad relacionada con el MYH-9



En las fotos superiores (microscopía óptica), se observa una megaplaqueta y corpúsculos de inclusión en dos neutrófilos. En la foto inferior (microscopía electrónica), se observa el conglomerado de ribosomas que conforma el corpúsculo.  
Fuente: elaboración propia.

la decisión de indicar TP está determinada, fundamentalmente, por el cuadro clínico, no por el RP.<sup>124-127</sup> Varios autores han sugerido diferentes esquemas para su indicación (Tabla 2), pero sin haber alcanzado un consenso generalizado.<sup>121,128-132</sup>

Una dosis de 10-15 ml/kg de plaquetas de banco, o una unidad de plaquetas obtenidas por aféresis, es suficiente para alcanzar un aumento del RP de  $50-100 \times 10^9/l$ .<sup>74,123,133</sup> Su efectividad depende, sobre todo, de la causa y del mecanismo de producción de la trombocitopenia. El tiempo de infusión del concentrado de plaquetas no modifica su respuesta.<sup>134</sup>

Actualmente, la controversia principal está referida no al tratamiento del sangrado, sino a su prevención, que trata de encontrar el umbral de RP por debajo del cual la hemorragia es altamente probable y justifica la TP profiláctica. Esta decisión se ha basado, fundamentalmente, en dogmas y opiniones de expertos, con mínimo sustento de datos científicos convincentes.

En los últimos años, algunos trabajos han aportado datos interesantes. Borges *et al.* comunicaron una incidencia similar de hemorragia intraventricular que comparaba umbrales de  $50 \times 10^9/l$  o de  $100 \times 10^9/l$  para indicar la TP y sugería que la conducta restrictiva era preferible a la liberal.<sup>135</sup> Recientemente, en un excelente estudio prospectivo, multicéntrico, 660 niños pretérmino de menos de 34 semanas de edad gestacional, con trombocitopenia grave, fueron aleatorizados para recibir TP en niveles de RP inferiores a  $50 \times 10^9/l$  (liberal) o a  $25 \times 10^9/l$  (restrictiva).<sup>136</sup> Los resultados relativos al objetivo primario (muerte o hemorragia mayor dentro de los 28 días) mostraron mayor incidencia de mortalidad o sangrado grave en el grupo que recibió TP en forma liberal que en el que recibió en forma restrictiva (el 26 % vs. el 19 %, respectivamente;  $p = 0,02$ ). Basados en estos resultados, el umbral de  $25 \times 10^9/l$  plaquetas

parece ser el adecuado para TP profiláctica, aunque se debe tener en cuenta que algunos autores opinan que la adopción de este umbral para la primera semana de vida, cuando el riesgo hemorrágico es máximo, es discutible.<sup>137</sup>

También se observó, como objetivo secundario del estudio, una incidencia significativamente mayor de displasia broncopulmonar (DBP) en el grupo liberal. Estos hallazgos llevan la atención hacia un aspecto sobre el que varios autores han puesto su mirada: las TP no son inocuas y pueden producir efectos adversos graves.<sup>123,138</sup> La asociación entre cantidad de TP recibidas y peor evolución ya había sido sugerida por varios estudios previos.<sup>139-142</sup> En 2007, Baer *et al.*, en un estudio retrospectivo sobre 1600 neonatos internados, encontraron asociación entre TP múltiples y mayor mortalidad.<sup>13</sup> Du Pont-Thibodeau *et al.*, observaron que, en pacientes pediátricos en Cuidados Intensivos, la TP profiláctica se asoció con riesgo aumentado de falla multiorgánica, sepsis, infecciones intrahospitalarias y mortalidad.<sup>14</sup> Observaciones similares han sido comunicadas en adultos.

Se han descrito asociaciones entre TP profiláctica para procedimientos invasivos y riesgo aumentado de trombosis y mortalidad, entre TP profiláctica en pacientes con hemorragia intracraneana y mayor mortalidad y empeoramiento neurológico, entre TP y riesgo aumentado de dificultad respiratoria en pacientes con trauma masivo, y entre TP y riesgo aumentado de mortalidad y complicaciones en pacientes con cirugía de revascularización miocárdica.<sup>143-146</sup> Sin embargo, otros estudios en adultos han comunicado que la TP profiláctica no se asocia con riesgo aumentado.<sup>147-149</sup> Una revisión sistemática reciente no logró llegar a conclusiones concluyentes sobre el tema.<sup>150</sup>

También existe fuerte evidencia de que los recién nacidos son mucho más susceptibles a

Tabla 2. Recuento plaquetario recomendado para indicar transfusión de plaquetas, según distintos autores

Autor	RNPT Sin sangrado Enfermo	RNPT Sin sangrado Estable	RNT Sin sangrado Enfermo	RNT Sin sangrado Estable	RN Con sangrado activo
Blanchette <i>et al.</i>	< 50	< 30	< 30	< 20	< 50
Calhoun <i>et al.</i>	< 50	< 25	< 50	< 50	< 50
Murray <i>et al.</i>	< 50	< 30	< 30	< 30	< 100
Gibson <i>et al.</i>	< 30	< 20	< 30	< 30	< 50

RN: recién nacido; RNPT: recién nacido pretérmino; RNT: recién nacido de término.

Los recuentos plaquetarios se indican en plaquetas  $\times 10^9/l$ .



sufrir efectos adversos de las transfusiones. Un análisis realizado por el sistema nacional de hemovigilancia en Gran Bretaña (Serious Hazards of Transfusion, SHOT) informó que, en un lapso de 10 años, se observó un número desproporcionadamente mayor de efectos adversos en neonatos en comparación con pacientes pediátricos o adultos transfundidos.<sup>151</sup> Para la transfusión de glóbulos rojos, el número de eventos adversos en los menores de 1 año fue de 37 : 100 000, mientras que, en los niños mayores, fue de 18 : 100 000 y, en los adultos, de 13 : 100 000. Desafortunadamente, no se dispone aún de datos confiables relativos de manera específica a las TP. Hallazgos similares fueron comunicados por el sistema de hemovigilancia de Noruega.<sup>152,153</sup>

Algunos mecanismos podrían ayudar a explicar los efectos deletéreos causados por las TP. El alto volumen transfusional asociado a la TP en neonatos, especialmente, prematuros (15 ml/kg), es 3-5 veces superior al que recibe un adulto. Este volumen, que en un prematuro de 1 kg representa alrededor del 17 % de su volemia, puede teóricamente producir efectos hemodinámicos adversos, como aumento del flujo cerebral y de presión en arteria cerebral, asociados con riesgo aumentado de hemorragia intracranéa.<sup>154-156</sup> También puede producir complicaciones en neonatos con compromiso cardíaco concomitante.<sup>115</sup>

Otro factor para considerar es el potencial efecto nocivo de plaquetas de adulto transfundidas a recién nacidos, ya que, en estos, las plaquetas son menos reactivas a agonistas plaquetarios, tienen menos receptores alfa adrenérgicos en su superficie, movilización cálcica reducida y diferencias en la señalización del receptor de tromboxano.<sup>157</sup> En los pretérminos, esta hiporreactividad plaquetaria es aun más pronunciada.<sup>158,159</sup> Hasta qué punto estas diferencias podrían producir aumento de microtrombosis u otros efectos adversos es una incógnita.<sup>155,160,161</sup>

También se debe considerar la transmisión de agentes infecciosos, ya que las plaquetas son el componente de la sangre más susceptible de contaminarse, pues los concentrados son almacenados a temperatura ambiente.<sup>162</sup> Tampoco deben descartarse los potenciales efectos adversos graves de las transfusiones (lesión pulmonar aguda producida por transfusión -*transfusion related acute lung injury*; TRALI, por sus siglas en inglés- y otros), que, por sus

características, no se reconocen con facilidad en los recién nacidos gravemente enfermos, lo que hace que pueda haber un subregistro de estos.<sup>151,155,162</sup> Las plaquetas, además de su rol hemostático, tienen importantes efectos proinflamatorios e inmunomoduladores.<sup>163,164</sup> Considerando que el componente inflamatorio es fundamental en la fisiopatogenia de la DBP, es válido especular sobre la posibilidad de que un efecto proinflamatorio ejercido por las TP sea un mecanismo que lleve a mayor ocurrencia de DBP. Hasta qué punto esta actividad proinflamatoria facilita la ocurrencia de otras patologías (síndrome de intestino corto, daño hepático, etc.) es otro tema para dilucidar.<sup>12,165</sup>

En conclusión, los datos aportados en los últimos años han demostrado que muchas de las TP indicadas no aportan ningún beneficio, son innecesarias y conllevan riesgos, lo que genera un drástico cambio de paradigma en relación con la conducta transfusional y respalda la decisión de adoptar un umbral de  $25 \times 10^9$ /l plaquetas para profilaxis. Igualmente, en un futuro, la decisión de transfundir plaquetas en forma profiláctica debería estar basada en una decisión personalizada, que evaluara los distintos factores de riesgo, más que en un límite arbitrario de RP.<sup>142</sup> Para ello, sería necesario poder contar con un algoritmo basado en un puntaje que cuantificara el riesgo de sangrado, tal como existe en el adulto. ■

## REFERENCIAS

1. Sola MC, Christensen RD. Developmental aspects of platelets and disorders of platelets in the neonatal period. En: Christensen RD (ed.). *Hematologic Problems of the Neonate*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. Págs.273-319.
2. Tchernia G, Subtil E, Dehan M, Maurey M, et al. Thrombopenies et infections bacteriennes neo-natales. *Nouv Rev FrHematol*. 1975; 15(4):484-95.
3. Zipursky A, Jaber HM. The haematology of bacterial infection in the newborn infant. *Clin Haematol*. 1978;7(1):175-93.
4. Modanlou HD, Ortiz OB. Thrombocytopenia in neonatal infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 1981; 20(6):402-7.
5. Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res*. 1996; 40(1):112-9.
6. Sola MC, Clahoun DA, Hutson AD, Christensen RD. Plasma thrombopoietin concentrations in thrombocytopenic and non-thrombocytopenic patients in a neonatal intensive care unit. *Br J Haematol*. 1999; 104(1):90-2.
7. Hutter JJ, Hathaway WE, Wayne ER. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1976; 88(6):1026-31.
8. Patel CC. Hematologic abnormalities in acute necrotizing enterocolitis. *Pediatr Clin North Am*. 1977; 24(3):579-84.
9. Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, et al. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2001; 36(5):799-803.
10. Caplan MS, Sun XM, Hseuh W, Hageman JR. Role of platelet

- activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1990; 116(6):960-4.
11. Colarizi P, Fiorucci P, Caradonna A, Ficuccilli F, et al. Circulating thrombopoietin levels in neonates with infection. *Acta Paediatr.* 1999; 88(3):332-7.
  12. Kenton AB, Hegemier S, Smith EO, O'Donovan DJ, et al. Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis do not low mortality but may increase morbidity. *J Perinatol.* 2005; 25(3):173-7.
  13. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, et al. Do platelet transfusions in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multihospital healthcare system. *J Perinatol.* 2007; 27(12):790-6.
  14. Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Robitaille N, Ducruet T, et al. Platelet transfusions in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17(9): e420-9.
  15. Vázquez L, Donato H. Trastornos hematológicos secundarios a patología materna. En Donato H, Rapetti MC (eds.). *Hematología Neonatal.* Buenos Aires: Fundasap; 2007. Págs.309-36.
  16. Nelson CT, Demmler GJ. Cytomegalovirus infection in the pregnant mother, fetus, and newborn infant. *Clin Perinatol.* 1997; 24(1):151-60.
  17. Brown HL, Abernathy MP. Cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 1998; 22(4):260-6.
  18. Stagno S. Cytomegalovirus. En: Remington JS, Klein JO (eds.). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* Philadelphia: Cambridge University Press; 2001. Págs.389-424.
  19. Oski FA, Naiman JW. Problemas Hematológicos en el Recién Nacido. Buenos Aires, Panamericana; 1982. Págs.46-69.
  20. Hohlfeld P, Forestier E, Kaplan C, Tissot JD, et al. Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5194 fetal blood samplings. *Blood.* 1994; 84(6):1851-6.
  21. Barbi M, Binda S, Primache V, Novelli C. Cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes of infants with congenital or postnatal infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15(10):898-903.
  22. Chesney PJ, Taher A, Gilbert EMF, Shahidi NT. Intranuclear inclusions in megakaryocytes in congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1978; 92(6):957-8.
  23. Crapnell K, Zanjani ED, Chaudhuri A, Ascensao JL, et al. In vitro infection of megakaryocytes and their precursors by human cytomegalovirus. *Blood.* 2000; 95(2):487-93.
  24. Arav-Boger R, Reif S, Bujanover Y. Portal vein thrombosis caused by protein C and protein S deficiency associated with cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1995; 126(4):586-8.
  25. Mizutani K, Azuma E, Komada Y, Ito M, et al. An infantile case of cytomegalovirus induced idiopathic thrombocytopenic purpura with predominant proliferation of CD10 positive lymphoblast in bone marrow. *Acta Paediatr Jpn.* 1995; 37(1):71-4.
  26. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11(2):93-9.
  27. Rudolph A, Yow M, Phillips C, Desmond MM, et al. Transplacental rubella infection in newly born infants. *JAMA.* 1965; 191:843-5.
  28. Giles JP, Cooper LZ, Krugman S. The rubella syndrome. *J Pediatr.* 1965; 66:434-7.
  29. Cooper LZ, Green RH, Krugman S, Giles JP, et al. Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of rubella contracted in utero. *Am J Dis Child.* 1965; 110(4):416-27.
  30. Korones SB, Ainger LE, Monif GR, Roane J, et al. Congenital rubella syndrome: study of 22 infants. Myocardial damage and other new clinical aspects. *Am J Dis Child.* 1965; 110(4):434-40.
  31. Banatvala JE, Horstmann DM, Payne MC, Gluck L. Rubella syndrome and thrombocytopenic purpura in newborn infants: clinical and virologic observations. *N Engl J Med.* 1965; 273(9):474-8.
  32. Bayer WL, Sherman EE, Michaels RH, Szeto IL, et al. Purpura in congenital and acquired rubella. *N Engl J Med.* 1965; 273(25):1362-6.
  33. Zinkham WH, Medearis DN, Osborn JE. Blood and bone marrow findings in congenital rubella. *J Pediatr.* 1967; 71(4):512-24.
  34. Janner D. Growth retardation, congenital heart disease and thrombocytopenia in a newborn infant. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10(11):874-7.
  35. Rausen A, London R, Mizrahi A, Cooper LZ. Generalized bone changes and thrombocytopenic purpura in association with intrauterine rubella. *Pediatrics.* 1965; 36:264-8.
  36. Freiman I, Super M. Thrombocytopenia and congenital syphilis in South African Bantu infants. *Arch Dis Child.* 1966; 41(215):87-90.
  37. Whitaker JA, Sartain P, Shaheedy M. Hematological aspects of congenital syphilis. *J Pediatr.* 1965; 66:629-36.
  38. Alford CA, Stagno S, Reynolds DW. Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory, and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease. *Bull N Y Acad Sci.* 1974; 50(2):160-81.
  39. Modlin JF. Fatal echovirus 11 disease in premature neonates. *Pediatrics.* 1980; 66(5):775-80.
  40. Abzug MJ, Levin MJ, Rotbart HA. Profile of enterovirus disease in the first two weeks of life. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12(10):820-4.
  41. Pruekprasert P, Stout C, Patamasucon P. Neonatal enterovirus infection. *J Assoc Acad Minor Phys.* 1995; 6(4):134-8.
  42. Abzug NJ, Johnson SM. Catastrophic intracranial hemorrhage complicating perinatal viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(6):556-9.
  43. Nahmias AJ, Alford CA, Korones SB. Infection of the newborn with herpesvirus hominis. *Adv Pediatr.* 1970; 17:185-226.
  44. Lascari AD, Wallace PD. Disseminated intravascular coagulation in the newborn. Survey and appraisal as exemplified in two case histories. *Clin Pediatr (Phila).* 1971; 10(1):11-7.
  45. Kohl S. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Perinatol.* 1997; 24(1):129-50.
  46. Arvin AM, Whitley RJ. Herpes simplex viral infections. En: Remington JS, Klein JO (eds.). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* Philadelphia: WB Saunders; 2001. Págs.425-41.
  47. Forestier F, Tissot JD, Vial Y, Daffos F, et al. Haematological parameters of parvovirus B19 infection in 13 fetuses with hydrops foetalis. *Br J Haematol.* 1999; 104(4):925-7.
  48. Abildgaard CF. Recognition and treatment of intravascular coagulation. *J Pediatr.* 1969; 74(2):163-76.
  49. VanVooren DM, Bradshaw WT, Blake SM. Disseminated intravascular coagulation in the neonate. *Neonatal Netw.* 2018; 37(4):205-11.
  50. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999; 341(8):586-92.
  51. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2006; 354(18):1927-35.
  52. Monnens LAH, Retera RJM. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a neonatal infant. *J Pediatr.* 1967; 71(1):118-23.
  53. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(10):1844-59.

54. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *SeminThromb Hemost.* 2010; 36(6):673-81.
55. Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura. Report of a case. *Am J Dis Child.* 1940; 59:1063-5.
56. Lelong M, Alagille D, Habib EC, Steiner A. L'hémangiomegeant du nourrisson avec thrombopenie. *Arch Fr Pediatr.* 1964; 21:769-84.
57. Shim WKT. Hemangiomas of infancy complicated by thrombocytopenia. *Am J Surg.* 1968; 116(6):896-906.
58. Seo SK, Suh JC, Na GY, Kim IS, et al. Kasabach-Merritt syndrome: identification of platelet trapping in a tufted angioma by immunohistochemistry technique using monoclonal antibody to CD61. *Pediatr Dermatol.* 1999; 16(5):392-4.
59. Antovic J, Bakic M, Milicevic R, Gojkovic G, et al. Activation of the coagulation system occurs within rather than outside cutaneous haemangiomas. *Acta Paediatr.* 2001; 90(10):1137-40.
60. Oski FA, Naiman JW. Problemas Hematológicos en el Recién Nacido. Buenos Aires: Panamericana; 1982. Págs.188-237.
61. Kasubuchi Y, Sawada T, Nakamura T. Successful treatment of neonatal retroperitoneal hemangioma with corticosteroids. *J Pediatr Surg.* 1973; 8(1):59-62.
62. Evans J, Batchelor ADR, Stark G, Uttley WS. Hemangioma with coagulopathy: sustained response to prednisone. *Arch Dis Child.* 1975; 50:809-12.
63. Hagerman LJ, Czapek EE, Donnellan WL, Schwartz AD. Giant hemangioma with consumption coagulopathy. *J Pediatr.* 1975; 87(5):766-8.
64. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alpha-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 1992; 326(22):1456-63.
65. Teillac-Hamel D, De Prost Y, Bodemer C, Andry P, et al. Serious childhood angiomas: unsuccessful alpha-2b interferon treatment: a report of four cases. *Br J Dermatol.* 1993; 129(4):473-6.
66. Dubois J, Hershon L, Carmant L, Belanger S, et al. Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: a prospective evaluation. *J Pediatr.* 1999; 135(6):782-5.
67. Burrows PE, Lasjaunias PL, Ter Brugge KG, Flodmark O. Urgent and emergent embolization of lesions of the head and neck in children: indications and results. *Pediatrics.* 1987; 80(3):386-94.
68. Tan OT, Gilchrest BA. Laser therapy for selected cutaneous vascular lesions in the pediatric population: a review. *Pediatrics.* 1988; 82(4):652-62.
69. Chessells JM, Wigglesworth JS. Haemostatic failure in babies with rhesus isoimmunization. *Arch Dis Child.* 1971; 46(245):38-45.
70. Koenig JM, Christensen RD. Neutropenia and thrombocytopenia in infants with Rh hemolytic disease. *J Pediatr.* 1989; 114(4 Pt 1):625-31.
71. Saade GR, Moise KJ Jr, Copel JA, Belfort MA, et al. Fetal platelet counts correlate with the severity of the anemia in red-cell alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 1993; 82(6):987-91.
72. Maurer HM, Fratkin M, McWilliams NB, Kirkpatrick B, et al. Effects of phototherapy on platelet counts in low-birth weight infants and on platelet production and life span in rabbits. *Pediatrics.* 1976; 57(4):506-12.
73. Maurer HM, Haggins JC, Still WJS. Platelet injury during phototherapy. *Am J Hematol.* 1976; 1(1):89-96.
74. De Alarcón P. Newborn platelet disorders. En: De Alarcón P, Werner E (eds.). *Neonatal Hematology.* Cambridge: Cambridge University Press; 2005. Págs.187-253.
75. Henriksson P. Hyperviscosity of the blood and haemostasis in the newborn infant. *Acta Paediatr Scand.* 1979; 68(5):701-4.
76. Katz J, Rodriguez E, Mandani G, Branson HE. Normal coagulation findings, thrombocytopenia, and peripheral hemoconcentration in neonatal polycythemia. *J Pediatr.* 1982; 101(1):99-102.
77. Acunas B, Celtik C, Vatansever U, Karasalioglu S. Thrombocytopenia: an important indicator for the application of partial exchange transfusion in polycythemic newborn infants? *Pediatr Int.* 2000; 42(4):343-7.
78. Segall ML, Goetzman BW, Schick JB. Thrombocytopenia and pulmonary hypertension in the perinatal aspiration syndromes. *J Pediatr.* 1980; 96(4):727-30.
79. Meberg A, Jakobsen E, Halvorsen K. Humoral regulation of erythropoiesis and thrombopoiesis in appropriate and small for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand.* 1982; 71(5):769-73.
80. Philip AG, Tito AM. Increased nucleated red blood cell counts in small for gestational age infants with very low birth weight. *Am J Dis Child.* 1989; 143(2):164-9.
81. Peters M, Ten Cate JW, Koo LH, Breederveld C. Persistent antithrombin III deficiency: risk factor for thromboembolic complications in neonates small for gestational age. *J Pediatr.* 1984; 105(2):310-4.
82. Koyama N, Ohama Y, Kaneko K, Itakura Y, et al. Association of neonatal thrombocytopenia and maternal anti-HLA antibodies. *Acta Paediatr Jpn.* 1991; 33(2):71-6.
83. Murray NA, Watts TL, Roberts IAG. Endogenous thrombopoietin levels and effect of recombinant human thrombopoietin on megakaryocyte precursors in term and preterm babies. *Pediatr Res.* 1998; 43(1):148-51.
84. Christensen RD, Baer VL, Henry E, Snow GL, et al. Thrombocytopenia in small-for-gestational-age infants. *Pediatrics.* 2015; 136(2):e361-70.
85. Balduini C, Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. *Haematologica.* 2002; 87(8):860-80.
86. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes. En Nathan DG, Orkin SH (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* Philadelphia: WB Saunders; 2003. Págs.280-342.
87. Muraoka K, Ishii E, Tsuji K, Tamamoto S, et al. Defective response to thrombopoietin and impaired expression of c-mpl mRNA of bone marrow cells in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1997; 96(2):287-92.
88. Pecci A, Ragab I, Bozzi V, De Rocco D, et al. Thrombopoietin mutation in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia treatable with romiplostin. *EMBO Mol Med.* 2018; 10(1):63-75.
89. Gómez S, Donato H, Rapetti MC, Pennesi S. Síndromes de insuficiencia medular. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL (eds.). *Anemias en Pediatría.* Buenos Aires: Journal; 2005. Págs.227-60.
90. Alter BP, Young NS. The bone marrow failure syndromes. En: Nathan DG, Orkin SH (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* Philadelphia: WB Saunders; 1998. Págs.237-335.
91. Bessler M, Mason PJ, Link DC, Wilson DB. Inherited bone marrow failure syndromes. En: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, et al (eds.). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. Págs.186:253.
92. King S, Germeshausen M, Strauss G, Welte K, et al. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: a retrospective clinical analysis of 20 patients. *Br J Haematol.* 2005; 131(5):636-44.
93. Geddis AE. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia



- and thrombocytopenia with absent radii. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009; 23(2):321-31.
94. Hall JG, Levin J, Kuhn JP, Ottenheimer EJ, et al. Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine (Baltimore).* 1969; 48(6):411-39.
  95. Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia with absent radii. A review of 100 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1988; 10(1):51-64.
  96. Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A, Ancliff PJ, et al. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet.* 2002; 38(12):876-81.
  97. George D, Bussel J. Neonatal thrombocytopenia. *SeminThromb Hemost.* 1995; 21(3):276-93.
  98. Camitta BM, Rock A. Acutelymphoidic leukemia in a patient with thrombocytopenia/absent radii (Tar) syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1993; 15(3):335-7.
  99. Fadoo Z, Naqvi SM. Acute myeloid leukemia in a patient with thrombocytopenia with absent radii syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 24(2):134-5.
  100. Go RS, Johnston KL. Acute myelogenous leukemia in an adult with thrombocytopenia with absent radii syndrome. *Eur J Haematol.* 2003; 70(4):246-8.
  101. Balduini C, Cattaneo M, Fabris F, Gresel P, et al. Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. *Haematologica.* 2003; 88(5):582-92.
  102. Balduini CL, Savoia A. Genetics of familial forms of thrombocytopenia. *Hum Genet.* 2012; 131(12):1821-32.
  103. Samelson-Jones BJ, Kramer PM, Chicka M, Gunning WT 3rd, et al. MYH9-macrothrombocytopenia caused by a novel variant (E1421K) initially presenting as apparent neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(4):e26949.
  104. Pascarella A, Rosa M, Della Casa R, Andria G, et al. Isovaleric academia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011; 24(5-6):399.
  105. Morrow G 3rd, Barness LA, Auerbach VH, DiGeorge AM, et al. Observations on the coexistence of methylmalonic acidemia and glycinemia. *J Pediatr.* 1969; 74(5):680-90.
  106. Roth KS, Yang W, Foreman JW, Rothman R, et al. Holocarboxylase synthetase deficiency: a biotin-responsive organic acidemia. *J Pediatr.* 1980; 96(5):845-9.
  107. Markenson AL, Hilgartner MW, Miller DR. Transient thrombocytopenia in 18-trisomy. *J Pediatr.* 1975; 87(5):834-5.
  108. Kleckner HB, Giles HR, Corrigan JJ Jr. The association of maternal and neonatal thrombocytopenia in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 128(3):235-8.
  109. Brazy JE, Grimm JK, Little VA. Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the thirty-sixth week of pregnancy. *J Pediatr.* 1982; 100(2):265-71.
  110. Sibai BM, Abdella TN, Hill GA, Anderson GD. Hematologic findings in mothers and infants of patients with severe preeclampsia/eclampsia. *Clin Exp Hypertens.* 1984; 3(1):13-21.
  111. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, Mason RA. How often does maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia in the fetus? *Obstet Gynecol.* 1987; 69(3 Pt 1):292-5.
  112. Sainio S, Jarvenpää AL, Renlund M, Riikonen S, et al. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(3):441-6.
  113. Elsas L, Whittemore R, Burrow G. Maternal and neonatal Grave's disease. *JAMA.* 1967; 200(3):250-2.
  114. Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr.* 1993; 123(2):285-91.
  115. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics.* 2009; 124(5):e826-34.
  116. Madani K, Kamphuis M, Lopriore E, Porcelijn L, et al. Delayed diagnosis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a cause of perinatal mortality and morbidity. *BJOG.* 2012; 119(13):1612-6.
  117. Von Lindern JS, Van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2011; 11:16.
  118. Von Lindern J, Hulzebos C, Bos A, Brand Am, et al. Thrombocytopenia and intraventricular haemorrhage in very premature infants: a tale of two cities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97(5):F348-52.
  119. Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K, Van der Bom J, et al. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol.* 2014; 7(3):387-95.
  120. Sparger K, Deschmann E, Sola-Visner M. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2015; 42(3):613-23.
  121. Carr R, Kelly AM, Williamson LM. Neonatal thrombocytopenia and platelet transfusion - A UK perspective. *Neonatology.* 2015; 107(1):1-7.
  122. Fustolo-Gunnink SF, Huijssen EJ, Van der Bom JG, Van Hout FMA, et al. Are thrombocytopenia and platelet transfusions associated with major bleeding in preterm neonates? A systematic review. *Blood Rev.* 2018; 36:1-9.
  123. Del Vecchio A, Motta M, Radicioni M, Christensen RD. A consistent approach to platelet transfusion in the NICU. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(Suppl 5):93-6.
  124. Strauss RG, Levy GJ, Sotelo-Avila C, Albanese MA, et al. National survey of neonatal transfusion practices: II. Blood component therapy. *Pediatrics.* 1993; 91(3):530-6.
  125. Josephson CD, Su LL, Christensen RD, Hillyer CD, et al. Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada. *Pediatrics.* 2009; 123(1):278-85.
  126. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, Cantwell C, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol.* 2016; 175(5):784-828.
  127. Thomas S. Platelets: handle with care. *Transfus Med.* 2016; 26(5):330-8.
  128. Blanchette VS, Kühne T, Hume H, Hellman J. Platelet transfusion therapy in newborn infants. *Transfus Med Rev.* 1995; 9(3):215-30.
  129. Calhoun DA, Christensen RD, Edstrom CS, Juul SE, et al. Consistent approaches to procedures and practices in neonatal hematology. *Clin Perinatol.* 2000; 27(3):733-53.
  130. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, Letsky A, et al. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med.* 2002; 12(1):35-41.
  131. Ginson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol.* 2004; 124(4):433-53.
  132. Donato H, Rapetti MC (eds.). *Hematología Neonatal.* Buenos Aires: Fundasap; 2007. Págs.227-54.
  133. Strauss RG. Platelet transfusions in neonates: questions and answers. *Expert Rev Hematol.* 2010; 3(1):7-9.
  134. Dannaway DC, Noori S. A randomized trial of platelet transfusions over 30 vs 120 minutes: is there an effect on post-transfusion platelet counts? *J Perinatol.* 2013; 33(9):703-6.
  135. Borges JPG, Dos Santos AMN, Da Cunha DHF, Mimica AFMA, et al. Restrictive guideline reduces platelet count thresholds for transfusions in very low birth weight preterm infants. *Vox Sang.* 2013; 104(3):207-13.
  136. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, et al. Randomized trial of platelet-transfusion threshold in neonates. *N Engl J Med.* 2019; 380(3):242-51.



137. Patel RM, Josephson C. Neonatal and pediatric platelet transfusions: current concepts and controversies. *Curr Opin Hematol.* 2019; 26(6):466-72.
138. La Gamma EF, Blau J. Transfusion-related acute gut injury: feeding, flora, flow, and barrier defense. *Semin Perinatol.* 2012; 36(4):294-305.
139. Garcia MG, Duenas E, Sola MC, Hutson AD, et al. Epidemiologic and outcome studies of patients who received platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2001; 21(7):415-20.
140. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics* 2009; 124(6):e1095-100.
141. Lieberman L, Petraszko T, Yi QL, Hannach B, et al. Transfusion-related lung injury in children: a case series and review of the literature. *Transfusion.* 2014; 54(1):57-64.
142. Cremer M, Sallmon H, King PJ, Bühner C, et al. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21(1):10-8.
143. Schmidt AE, Henrichs KF, Kirkley SA, Refaai MA, et al. Prophylactic preprocedure platelet transfusion is associated with increased risk of thrombosis and mortality. *Am J Clin Pathol.* 2017; 149(1):87-94.
144. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, De Gans K, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10038):2605-13.
145. Kasotakis G, Starr N, Nelson E, Sarkar B, et al. Platelet transfusion increases risk for acute respiratory distress syndrome in non-massively transfused blunt trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019; 45(4):671-9.
146. Zhou X, Fraser CD 3rd, Suárez-Pierre A, Crawford TC, et al. Variation in platelet transfusion practices in cardiac surgery. *Innovations (Phila).* 2019; 14(2):134-43.
147. Zeller MP, Al-Habsi KS, Heddle NM. Prophylactic platelet transfusions: should they be a treatment of the past? *Curr Opin Hematol.* 2014; 21(6):521-7.
148. Kremke M, Hansen MK, Christensen S, Tang M, et al. The association between platelet transfusion and adverse outcomes after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 48(5):e102-9.
149. Ninkovic S, McQuilten Z, Gotmaker R, Newcomb AE, et al. Platelet transfusion is not associated with increased mortality or morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Transfusion.* 2018; 58(5):1218-27.
150. Newland A, Bentley R, Jakubowska A, Liebman H, et al. A systematic literature review on the use of platelet transfusions in patients with thrombocytopenia. *Hematology.* 2019; 24(1):679-719.
151. Stainsby D, Jones H, Wells AW, Gibson B, et al. Adverse outcomes of blood transfusion in children: analysis of UK reports to the serious hazards of transfusion scheme 1996-2005. *Br J Haematol.* 2008; 141(1):73-9.
152. Steinsvag CT, Espinosa A, Flesland O. Eight years with haemovigilance in Norway. What have we learnt? *Transfus Apher Sci.* 2013; 49(3):548-52.
153. Akkök CA, Seghatchian J. Pediatric red cell and platelet transfusions. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57(3):358-62.
154. O'Leary H, Gregas MC, Limperopoulos C, Zaretskaya I, et al. Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. *Pediatrics.* 2009; 124(1):302-9.
155. Fustolo-Gunnink SF, Roehr CC, Lieberman L, Christensen RD, et al. Platelet and red cell transfusions for neonates: lifesavers or Trojan horses? *Expert Rev Hematol.* 2019; 12(10):797-800.
156. Curley A, Stanworth SJ, New H. A randomized trial of neonatal platelet transfusion thresholds. Reply. *N Engl J Med.* 2019; 380(16):1584-5.
157. Israels SJ, Cheang T, McMillan-Ward EM, Cheang M. Evaluation of primary hemostasis in neonates with a new in vitro platelet function analyzer. *J Pediatr.* 2001; 138(1):116-9.
158. Sitaru AG, Holzhauser S, Speer CP, Singer D, et al. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood. *Platelets.* 2005; 16(3-4):203-10.
159. Bednarek FJ, Bean S, Barnard MR, Frelinger AL, et al. The platelet hyporeactivity of extremely low birth weight neonates is age-dependent. *Thromb Res.* 2009; 124(1):42-5.
160. Margraf A, Nussbaum C, Sperandio M. Ontogeny of platelet function. *Blood Adv.* 2019; 3(4):692-703.
161. Moore CM, Curley A. Platelet transfusion thresholds in neonatal medicine. *Early Hum Dev.* 2019; 138:104845.
162. Stanworth SJ. Thrombocytopenia, bleeding, and use of platelet transfusions in sick neonates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012:512-6.
163. McFadyen JD, Kaplan ZS. Platelets are not just for clots. *Transfus Med Rev.* 2015; 29(2):110-9.
164. Stolla M, Refaai MA, Heal JM, Spinelli SM, et al. Platelet transfusion – the new immunology of an old therapy. *Front Immunol.* 2015; 6:28.
165. Fernandes CJ, O'Donovan DJ. Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis. *Curr Hematol Rep.* 2006; 5(1):76-81.

# Neonatal thrombocytopenia: A review.

## II. Non-immune thrombocytopenia; platelet transfusion

Hugo Donato, M.D.<sup>a</sup>

### ABSTRACT

Non-immune thrombocytopenia is caused by multiple pathologies; the most common causes are extra- or intrauterine infections, whereas secondary cases result from other pathologies involved in the fetal-placental-maternal interface. This second article lists its causes and provides details of the different pathologies. Platelet transfusion is widely used in neonatology, both as treatment and as bleeding prophylaxis. However, there is no general consensus about the platelet count threshold that is convenient to indicate a transfusion or actual indications. Recent articles are commented regarding the different proposed strategies. The emphasis is on discussing the multiple adverse effects of platelet transfusions because knowledge about them is changing the paradigm for indications, suggesting that a much more restrictive policy is required.

**Key words:** *thrombocytopenia, newborn infant, infections, platelet transfusion, bleeding.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e303>

**To cite:** Donato H. Neonatal thrombocytopenia: A review. II. Non-immune thrombocytopenia; platelet transfusion. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e303-e314.

a. Private Outpatient  
Pediatric Hematology  
Offices. Autonomous  
City of Buenos Aires,  
Argentina.

*E-mail address:*  
Hugo Donato, M.D.:  
hcdonato@gmail.com

*Funding:*  
None.

*Conflict of interest:*  
None.

Received: 8-27-2020  
Accepted: 10-30-2020

### NON-IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

Non-immune thrombocytopenia may be the result of increased platelet destruction, decreased platelet production or a mixed mechanism. In some cases, the causative mechanism is still unknown.

### Perinatal infections

These are the most common cause of thrombocytopenia in newborn infants. Any bacterial, viral or fungal infection may lead to a reduction in platelet count (PC).<sup>1</sup> It is estimated that 54-80 % of infected neonates develop thrombocytopenia, with no evidence of disseminated intravascular coagulation (DIC) in more than half of cases.<sup>2-4</sup> This is basically due to an increased platelet destruction that may coexist with decreased synthesis (*Figure 1*).<sup>1,5,6</sup>

The reduction in PC occurs early; it may even precede the onset of infection symptoms and, in general, it lasts for approximately one week.<sup>2-4</sup> If thrombocytopenia occurs alone and not in association with DIC, it is usually not severe and bleeding manifestations are minimal.<sup>1</sup>

### Necrotizing enterocolitis

Thrombocytopenia is almost always present in this clinical condition; it is observed in 80-90 % of affected neonates, without associated DIC. PCs usually range between 30 and 60 × 10<sup>9</sup>/L, and may cause moderate to severe bleeding manifestations.<sup>1</sup>

Thrombocytopenia is considered a predictor of poor prognosis.<sup>9</sup> It is due to increased destruction with an unknown cause, although a suppressed production may also be involved.<sup>10,11</sup> Routine treatment implies platelet transfusions (PT) to maintain a safe PC, although some studies have questioned its indication in this pathology.<sup>12-14</sup>

### Intrauterine infections

These are one of the most common

causes of thrombocytopenia, in general associated with anemia and/or neutropenia, and, other times, they are part of DIC.<sup>5</sup> Thrombocytopenia may be caused by increased destruction, decreased synthesis or both mechanisms together. Typically, petechiae occur since the first day of life and may last for weeks or months.

**Cytomegalovirus** is the most common intrauterine infection, occurring in 0.2-25 % of fetuses.<sup>16-18</sup> Thrombocytopenia is observed in 36-70 % of cases.<sup>19-21</sup> Sometimes, it is the only manifestation of congenital cytomegalovirus infection. Petechiae are rarely present at birth; in general, they appear a few hours after and disappear within weeks. Any petechial rash that may be observed may not necessarily be associated with thrombocytopenia.

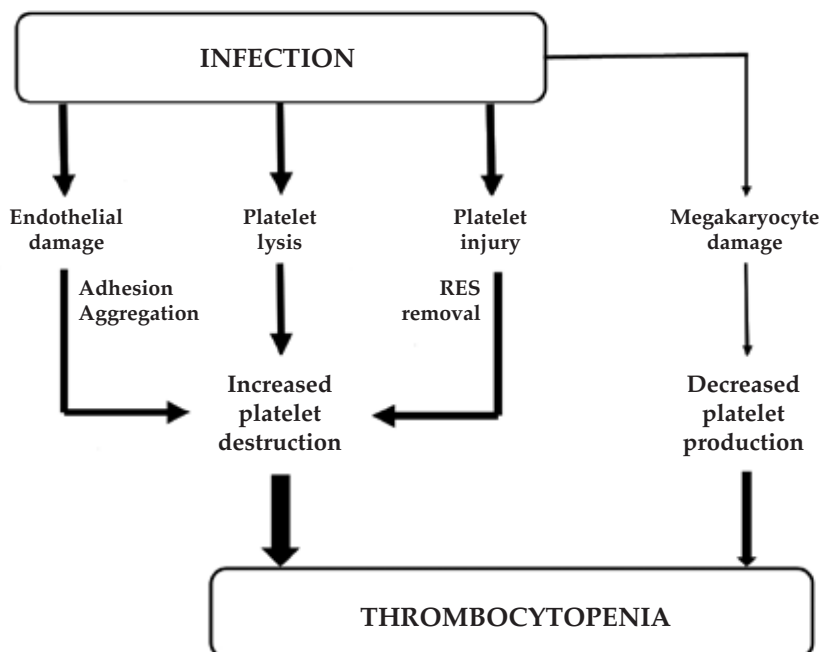
It is typical to note an almost total lack of megakaryocytes in the bone marrow due to the direct action of cytomegalovirus on them, so the main mechanism involved is decreased platelet production.<sup>19,22,23</sup> There is also plenty evidence of

an increased platelet destruction, either secondary to DIC, antibodies or hypersplenism.<sup>16,24-26</sup>

Between 40 % and 80 % of neonates with **rubella** develop thrombocytopenia.<sup>27-34</sup> At birth, the PC is usually below  $50 \times 10^9/L$  and, in general, it goes back to normal spontaneously towards the end of the second week, although it may last up to 2 months.<sup>19,29,35</sup> Its clinical manifestations include purpura, which is more severe in the first hours of life; severe bleeding is very rare.<sup>19</sup> A noticeable reduction in megakaryocytes is observed in the bone marrow, which evidences that synthesis suppression is the main mechanism involved.<sup>15,33</sup>

In other infections, the causative mechanism is increased destruction. In the case of **syphilis**, anemia is the most common hematologic manifestation, but associated thrombocytopenia is observed in 28-45 % of patients.<sup>36,37</sup> In the case of **toxoplasmosis**, thrombocytopenia is also less frequent than anemia, and it is observed in approximately 10 % of neonates.<sup>19,38</sup> In **enterovirus** infection, DIC is the most common

FIGURE 1. Causative mechanisms of thrombocytopenia in infections



RES: reticuloendothelial system.

Production mechanisms are multiple. The main one is increased platelet destruction, which is mediated by several pathways. Platelets may be directly destroyed by the microorganism or damaged for the subsequent removal by the reticuloendothelial system. The endothelium may also be damaged, leading to endothelial adhesion and platelet aggregation. In addition, decreased platelet synthesis may occur due to the direct damage of the microorganism on megakaryocytes, which is evidenced by the decreased number of megakaryocytes and/or increased circulating thrombopoietin levels.

Source: Developed by the author.

manifestation, and bleedings secondary to DIC are one of the most important causes of death.<sup>39-42</sup> Isolated thrombocytopenia may be observed in approximately 17 % of patients.<sup>40</sup> In **herpes virus** infection, thrombocytopenia caused by DIC is also the most common hematological alteration, present in 40-50 % of cases, and is an indicator of poor prognosis.<sup>19,43-46</sup> Approximately 86 % of neonates with hydrops fetalis secondary to severe anemia due to **parvovirus B19** infection have thrombocytopenia.<sup>47</sup>

### Thrombotic microangiopathy

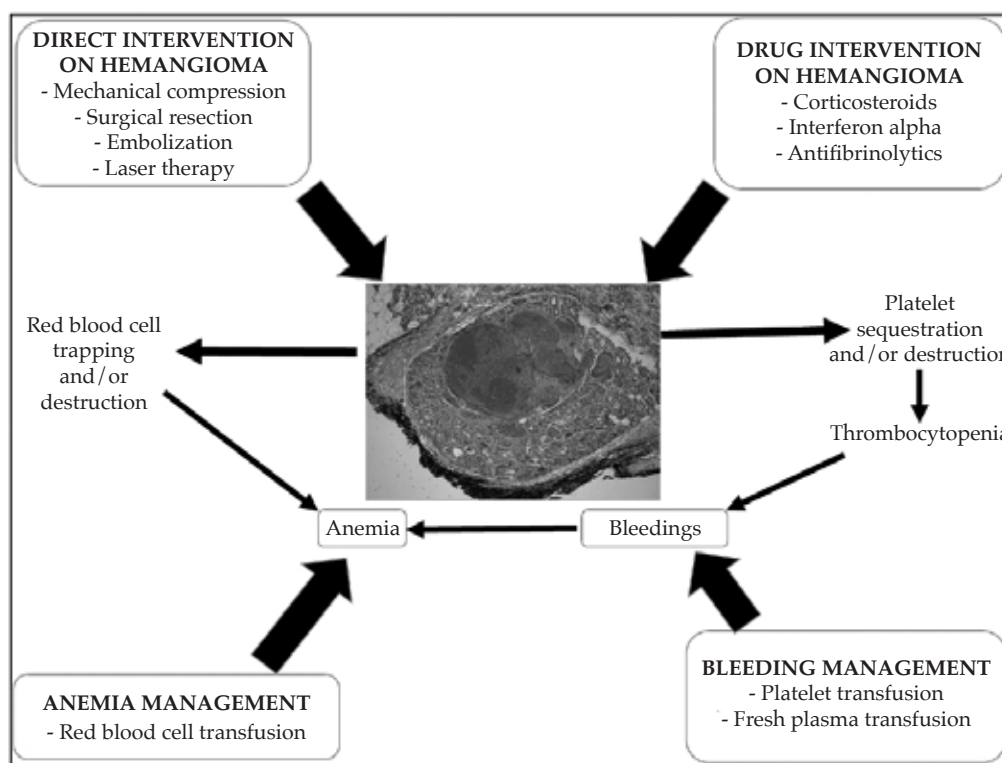
Thrombotic microangiopathy (TMA) syndromes are characterized by thrombocytopenia, hemolytic anemia, and fragmented red cells. The most common cause

is **DIC**, which may be triggered by multiple pathologies associated with acidosis, hypoxia and /or shock.<sup>48-50</sup> Congenital **thrombotic thrombocytopenic purpura** caused by partial or total deficiency in ADAMTS13, a protease that cleaves von Willebrand factor,<sup>51</sup> and **atypical hemolytic uremic syndrome**, caused by complement deregulation, are two rare, but very severe, conditions that should be considered in any neonate with TMA without evident cause.<sup>52-54</sup>

### Giant hemangioma

Thrombocytopenia secondary to giant hemangioma (Kasabach-Merritt syndrome) may or may not be accompanied by bleeding. These cases correspond to congenital hemangioendotheliomas evident since birth. In

FIGURE 2. Potential therapeutic interventions in Kasabach-Merritt syndrome



When, due to location or severity, an active drug management for hemangioma is decided, corticosteroids are the first option, although their usefulness is doubtful. Interferon alpha, which has an inhibitory effect on angiogenesis, has shown good results, although it is not always effective and may cause major adverse reactions. It is indicated if corticosteroid therapy has failed. Direct intervention on the hemangioma may be through surgical resection, embolization or laser therapy, with varying results and probable development of complications resulting from these procedures. Replacement therapy with platelet, plasma or packed red blood cell transfusion should be individualized for each patient.

Source: Developed by the author.



general, they are large and occur alone, and may be located in any site, although rarely in organs such as the liver or spleen.<sup>55-57</sup>

Thrombocytopenia takes place through platelet sequestration or destruction inside the tumor mass, and the presence of a DIC process is common.<sup>58,59</sup> It may coexist with anemia, as a result of bleeding or red blood cell trapping and destruction inside the tumor mass.<sup>60</sup> Treatment should consider that hemangiomas tend to solve spontaneously, so potential risks should be assessed. *Figure 2* shows potential therapeutic interventions.<sup>60-68</sup>

### Thrombocytopenia secondary to other neonatal pathologies

Thrombocytopenia has been observed in some cases of **severe hyperbilirubinemia after phototherapy** for several days, as well as in some neonates with **severe Rh-hemolytic disease**.<sup>69-71</sup> This is due to the platelet damage caused by phototherapy.<sup>72,73</sup> In Rh-hemolytic disease there is probably some additional mechanism related to immune reaction.<sup>74</sup> Thrombocytopenia is almost never severe. PC is generally between 50 and 150 x 10<sup>9</sup>/L and goes back to normal levels within 48 hours after stopping phototherapy.<sup>1</sup>

Some studies have reported that 20-30 % of neonates with **polycythemia-hyperviscosity syndrome** develop thrombocytopenia, probably in relation to an increase in platelet adhesion and aggregation and a reduced average lifespan.<sup>75-77</sup> **Perinatal respiratory disorders** may be associated with thrombocytopenia of varying severity. It is more common in perinatal aspiration syndrome (approximately, 13 % of cases) than in hyaline membrane disease or neonatal asphyxia.<sup>78</sup> In neonates with **intrauterine growth restriction**, thrombocytopenia may be present.<sup>79</sup> It is much more common in preterm than in term newborn infants.<sup>1,79,80</sup> It is basically caused by a decreased platelet production, but may also result from increased destruction secondary to intrauterine hypoxia or anti-human leukocyte antigen (anti-HLA) antibodies.<sup>5,81-84</sup> Thrombocytopenia develops in the first days; it is moderate and generally does not last more than 2 weeks.<sup>84</sup>

### Thrombocytopenia due to bone marrow occupation

Thrombocytopenia is the result of a disease occupying the medullary canal and gradually replacing normal bone marrow tissue. It is observed in congenital leukemia, transient

myeloproliferative disorder, neuroblastoma, Langerhans cell histiocytosis, and osteopetrosis. It is very uncommon.

### Amegakaryocytic thrombocytopenias

This is a rare disease characterized by the total or partial absence of megakaryocytes in the bone marrow. **Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia** is an autosomal recessive disease characterized by severe thrombocytopenia since birth.<sup>85,86</sup> It may be caused by mutations in the *MPL* or *THPO* genes.<sup>87,88</sup>

Most patients do not have associated physical abnormalities, although micrognathia, microcephaly, congenital heart disease, growth retardation, and maturation disorders have been described.<sup>86,89</sup> The association with such physical alterations may confound the condition with Fanconi anemia, so a chromosomal fragility test must be performed. Thrombocytopenia develops in the first week of life in more than 50 % of cases.<sup>86,90</sup>

Mortality is high, in general secondary to intracranial hemorrhage. These patients tend to progress to aplastic anemia (50 % of cases), leukemia or myelodysplasia,<sup>85,86,89,91</sup> so the treatment of choice is hematopoietic stem cell transplantation, which should be done as early as possible; transplantation achieves a survival of more than 90 %.<sup>92,93</sup> Until the procedure is performed, the patient should be managed with PTs.<sup>89,91</sup> Treatment with romiplostim, which has proven to be highly effective in 3 children from an affected family, is under study.<sup>88</sup>

**Thrombocytopenia with absent radii (TAR)** is an autosomal recessive syndrome characterized by the absence of both radii.<sup>86</sup> It may be associated with other skeletal malformations, especially in the upper limbs, and other organ malformations; the most common ones are congenital heart disease (22-33 %), facial hemangioma (24 %), and kidney abnormalities (23 %).<sup>86,94-96</sup> Thrombocytopenia is severe and develops in the first week of life in 59 % of cases and before 4 months old in 90 %.<sup>86,96</sup> The mortality rate is approximately 25 %, usually due to intracranial hemorrhage, and death occurs in the first months of life.<sup>86,90,95</sup> As of 1 year old, thrombocytopenia tends to resolve, and remission is achieved by 4 years old in 70 % of cases.<sup>91</sup> These patients do not progress to pancytopenia and generally do not tend to a malignant change,<sup>74,85,86,89,97</sup> although isolated cases of leukemia have been reported.<sup>98-100</sup> Treatment includes periodic PTs to maintain the

PC above  $30 \times 10^9/L$ .<sup>1,74,89,91,93</sup>

**Amegakaryocytic thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis** is an autosomal dominant disease behaving similarly to congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. It is characterized by the presence of proximal radio-ulnar synostosis and may be associated with clinodactyly, syndactyly, hip dysplasia, and hearing loss.<sup>85,91,93</sup>

Neonatal thrombocytopenia may sometimes account for the initial manifestation of **Fanconi anemia** and may persist for several years as the only symptom, until pancytopenia, typical of this condition, becomes established.<sup>89</sup>

### Inherited thrombocytopenias

These are syndromes caused by structural platelet alterations. In many cases, platelets also present functional abnormalities.<sup>85,101</sup> Thrombocytopenia may be associated with the involvement of other hematopoietic lineages or other organs (kidney, ear, eyes, skin, etc.) or progression to a malignancy. This is a group of multiple pathologies, some better known than others, and new syndromes are still being described.<sup>85,102</sup>

Table 1 shows their classifications based on platelet size, which is one of the most practical options.<sup>102</sup> In general, thrombocytopenia is mild to moderate; only a few cases become severe. Most cases develop after 1 year old and are rare in the neonatal period. The number of megakaryocytes in the bone marrow is normal.

A case of severe neonatal thrombocytopenia has been recently described, initially diagnosed as neonatal alloimmune thrombocytopenia, in a child with a novel mutation related to the *MYH-9* gene.<sup>103</sup> Macrothrombocytopenia is the most frequent type, especially when caused by mutations in the *MYH-9* gene, which codes the non-muscle myosin heavy chain IIA. It may be accompanied by other clinical and laboratory manifestations, and it is part of different syndromes that were previously described as different entities, but are currently considered an unique, clinically heterogeneous disease.<sup>85,102</sup> A typical characteristic of this disease, observed in most cases, is the presence of azurophilic inclusions, similar to Döhle bodies, corresponding to ribosome clusters in the cytoplasm of neutrophils, eosinophils, and monocytes (Figure 3).

### Inherited metabolic disorders

These are exceptionally rare pathologies that may develop with thrombocytopenia since birth. Reported cases included methylmalonic acidemia, ketotic glycinemia, isovaleric acidemia, and acidemia due to holocarboxylase synthetase deficiency.<sup>60,104-106</sup>

### Chromosomal abnormalities

Several alterations, mainly trisomies 13, 18, and 21 and Turner syndrome may cause neonatal thrombocytopenia.<sup>107</sup> In a study with 5194 samples of fetal blood, thrombocytopenia was observed in 247 (4.8 %); of these, 43 (17 %) corresponded to fetuses carrying chromosomal disorders. Thrombocytopenia was observed in 26/30 cases of trisomy 18; in 6/11 cases of trisomy 13; in 5/16 cases of Turner syndrome; in 3/4 cases of triploidy; and in 3/44 cases of trisomy 21.<sup>20</sup> Thrombocytopenia is usually mild to moderate and does not cause major bleedings.<sup>1,20</sup>

### Thrombocytopenias secondary to maternal conditions

**Arterial hypertension (AHT)** is observed in 12 % of pregnancies, and is severe in 3 % of them. It is one of the most common causes of neonatal thrombocytopenia.<sup>108-111</sup> In a review of 1414 pregnancies with severe HTN, 130 neonates developed thrombocytopenia, but only 5 of them (0.4 % of the total) had a PC below  $50 \times 10^9/L$ .<sup>112</sup> In general, neonates do not develop bleeding and

TABLE 1. Classification of inherited thrombocytopenias

<b>Large platelets (macrothrombocytopenia)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>MYH9</i> gene-related conditions</li> <li>• Bernard-Soulier syndrome</li> <li>• Gray platelet syndrome</li> <li>• Platelet-type von Willebrand disease</li> <li>• <i>GATA1</i> gene-related conditions</li> <li>• Paris-Trousseau thrombocytopenia</li> <li>• Jacobsen syndrome</li> <li>• Thrombocytopenia associated with sitosterolemia</li> <li>• <i>FLNA</i> gene-related thrombocytopenia</li> <li>• <i>TUBB1</i> gene-related macrothrombocytopenia</li> </ul>
<b>Normal platelets</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Familial platelet disorder with predisposition to acute myeloblastic leukemia</li> <li>• <i>ANKRD26</i> gene-related thrombocytopenia</li> <li>• <i>CYCS</i> gene-related thrombocytopenia</li> </ul>
<b>Small platelets</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiskott-Aldrich syndrome</li> <li>• X-linked thrombocytopenia</li> </ul>

the PC returns to normal in 5-7 days.<sup>74</sup> Maternal **hyperthyroidism** may rarely lead to neonatal thrombocytopenia.<sup>113</sup>

### PLATELET TRANSFUSIONS

Although a PT is a useful procedure in the management of platelet disorders, it is worth noting that there is no direct relationship between severe thrombocytopenia and the onset of bleeding.<sup>114-120</sup> Some prospective, observational studies showed that bleeding was present in only 9-10 % of neonates with severe thrombocytopenia.<sup>115,121</sup> In a review of six studies, with the aim of determining if prophylactic transfusion would reduce the risk for bleeding, no evidence of a cause-and-effect relationship between PC and bleeding was observed.<sup>122</sup>

The severity of thrombocytopenia itself is not currently considered the most accurate predictor of the risk for bleeding. There are other parameters to determine both the occurrence and severity of thrombocytopenia, including gestational age, chronological age, the cause of thrombocytopenia, coexistence with other clotting defects, vascular endothelium integrity, metabolic conditions associated with oxidative stress,

medications, platelet volume, etc.<sup>123</sup>

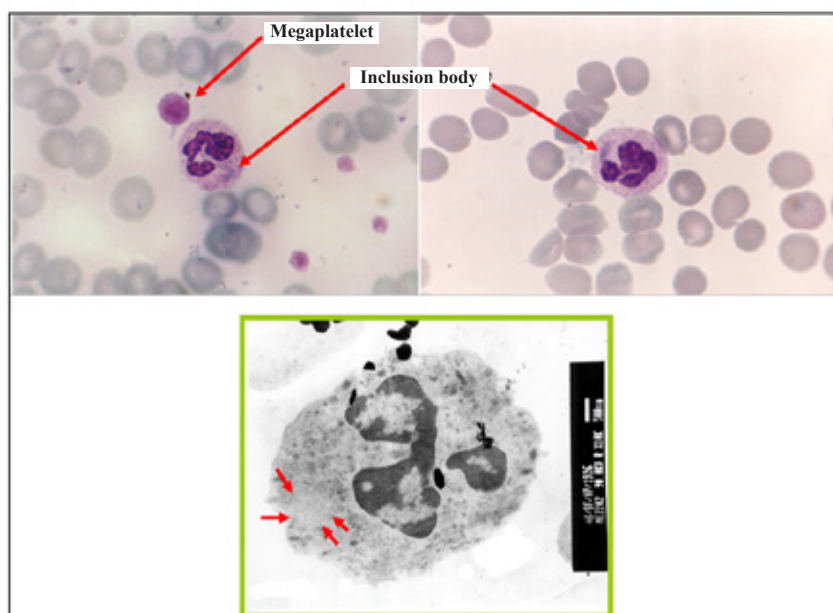
Different publications have established that, in case of active bleeding, the decision to indicate a PT is basically determined by the clinical condition, not the PC.<sup>124-127</sup> Several authors have suggested different indication schedules (*Table 2*), but there is no general consensus.<sup>121,128-132</sup>

A 10-15 mL/kg bank platelet dose or 1 unit of platelets obtained by apheresis is enough to increase the PC by 50-100 × 10<sup>9</sup>/L.<sup>74,123,133</sup> Its effectiveness depends especially on the cause and production mechanism of thrombocytopenia. The duration of platelet infusion does not modify the response.<sup>134</sup>

Currently, the main controversy is not related to the management of bleeding but to its prevention, in an attempt to establish the PC threshold below which bleeding would be highly probable and would warrant a prophylactic PT. Such decision is basically based on dogmas and expert opinions, with a minimal support from conclusive scientific data.

In recent years, some studies have provided interesting data. Borges et al. reported a similar incidence of intraventricular hemorrhage comparing 50 × 10<sup>9</sup>/L or 100 × 10<sup>9</sup>/L thresholds

FIGURE 3. MYH-9-related disease



The upper pictures (light microscopy) show a megaplatelet and inclusion bodies in two neutrophils. The lower picture (electron microscopy) shows the ribosome cluster making up the body.

Source: Developed by the author.

to indicate a PT and suggested that a restrictive guideline was preferable to liberal criteria.<sup>135</sup> Recently, in an excellent prospective, multicenter study, 660 preterm newborn infants with less than 34 weeks of gestation who had severe thrombocytopenia were randomized to receive a PT with a PC below  $50 \times 10^9/L$  (liberal) or  $25 \times 10^9/L$  (restrictive).<sup>136</sup> The results related to the primary objective (death or major bleeding within 28 days) showed a greater mortality or severe bleeding incidence in the group that received the PT based on liberal criteria than in the restrictive guideline group (26% versus 19%, respectively;  $p = 0.02$ ). Based on these results, the  $25 \times 10^9/L$  platelet threshold seems to be adequate for a prophylactic PT, although it should be taken into account that some authors consider that using this threshold in the first week of life, when the risk for bleeding is at its peak, is arguable.<sup>137</sup>

As a secondary objective, a significantly higher incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) was also observed in the liberal group. These findings focus the attention on an aspect that has caught the eye of several authors: PTs are not harmless and may cause severe adverse effects.<sup>123,138</sup> The association between the number of PTs administered and a worse course has been suggested in several prior studies.<sup>139-142</sup> In 2007, Baer et al., in a retrospective study with 1600 hospitalized neonates, found an association between multiple PTs and a higher mortality rate.<sup>13</sup> Du Pont-Thibodeau et al. observed in pediatric patients in the intensive care unit that a prophylactic PT was associated with a higher risk for multiple organ failure, sepsis, nosocomial infections, and mortality.<sup>14</sup> Similar findings have been reported in adults.

An association has been described between prophylactic PTs in invasive procedures and an increased risk for thrombosis and mortality, between prophylactic PTs in patients with

intracranial hemorrhage and a greater mortality and worsening of the neurological condition, between PTs and an increased risk for respiratory distress in patients with major trauma, and between PTs and an increased risk for mortality and complications in patients undergoing myocardial revascularization surgery.<sup>143-146</sup> However, other studies in adults reported that a prophylactic PT is not associated with a greater risk.<sup>147-149</sup> A recent systematic review failed to draw conclusive conclusions in this regard.<sup>150</sup>

There is also strong evidence that newborn infants are much more susceptible to experience adverse effects from transfusions. An analysis of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT), the United Kingdom's hemovigilance scheme, reported that, over a 10-year period, there was a disproportionately higher number of adverse effects among neonates compared to pediatric or adult patients receiving transfusions.<sup>151</sup> In the case of red blood cell transfusions, the number of adverse events in patients younger than 1 year was 37:100 000, whereas in older children it was 18:100 000, and in adults, 13:100 000. Unfortunately, there are still no reliable data specifically related to PTs. Similar findings were reported by the hemovigilance system in Norway.<sup>152,153</sup>

Some mechanisms may help to explain the harmful effects of PTs. The high transfusion volume associated with PT in neonates, especially preterm babies (15 mL/kg), is 3-5 times higher than that administered to adults. Such volume, which in a preterm newborn infant with a weight of 1 kg accounts for approximately 17% of their blood volume, may theoretically cause adverse hemodynamic effects, including increased cerebral blood flow and cerebral arterial pressure, associated with a greater risk for intracranial hemorrhage.<sup>154-156</sup> It may also cause complications in neonates with concomitant cardiac involvement.<sup>115</sup>

TABLE 2. Recommended platelet count for platelet transfusion indication, according to different authors

Author	PNBI No bleeding Sick	PNBI No bleeding Stable	TNBI No bleeding Sick	TNBI No bleeding Stable	NBI Active bleeding
Blanchette et al.	< 50	< 30	< 30	< 20	< 50
Calhoun et al.	< 50	< 25	< 50	< 50	< 50
Murray et al.	< 50	< 30	< 30	< 30	< 100
Gibson et al.	< 30	< 20	< 30	< 30	< 50

NBI: newborn infant; PNBI: preterm newborn infant; TNBI: term newborn infant. Platelet counts are indicated as platelets  $\times 10^9/L$ .



Another factor to consider is the potential harmful effect of adult platelets transfused to newborn infants given that their platelets are less responsive to platelet agonists, have less alpha-adrenergic receptors on their surface, a reduced calcium mobilization, and differences in thromboxane receptor signaling.<sup>157</sup> In preterm newborn infants, such platelet hyporeactivity is even more pronounced.<sup>158,159</sup> It is still unknown to what extent such differences may lead to greater microthrombosis or other adverse effects.<sup>155,160,161</sup>

The transmission of infectious agents should also be taken into consideration because platelets are the blood component most susceptible to contamination given that concentrates are stored at room temperature.<sup>162</sup> The potential severe adverse effects of transfusions should not be ruled out either (transfusion-related acute lung injury [TRALI], among others), which, given their characteristics, are not easily recognizable in severely-ill newborn infants, so they may be under-recorded.<sup>151,155,162</sup> In addition to their hemostatic role, platelets have important proinflammatory and immunomodulatory effects.<sup>163,164</sup> Considering that the inflammatory component is fundamental in BPD pathophysiology, it is valid to speculate that the proinflammatory effect of PTs may be a mechanism leading to a greater occurrence of BPD. To what extent such proinflammatory activity facilitates the development of other pathologies (short bowel syndrome, liver damage, etc.) is still to be elucidated.<sup>12,165</sup>

To conclude, the data obtained in recent years have demonstrated that many indicated PTs provide no benefit, are unnecessary, and imply risks; this leads to a drastic paradigm shift in relation to transfusions and supports the decision to adopt a  $25 \times 10^9/L$  threshold for platelets as prophylaxis. In addition, in the future, the decision to perform a prophylactic PT should be individualized, after assessing the different risk factors, rather than based on an arbitrary PC limit.<sup>142</sup> To this end, it would be necessary to have an algorithm based on a score that measured the bleeding risk, as for adults. ■

## REFERENCES

- Sola MC, Christensen RD. Developmental aspects of platelets and disorders of platelets in the neonatal period. In: Christensen RD (ed.). *Hematologic Problems of the Neonate*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. Pages.273-319.
- Tchernia G, Subtil E, Dehan M, Maurey M, et al. Thrombopenies et infections bacteriennes neo-natales. *Nouv Rev FrHematol*. 1975; 15(4):484-95.
- Zipursky A, Jaber HM. The haematology of bacterial infection in the newborn infant. *Clin Haematol*. 1978;7(1):175-93.
- Modanlou HD, Ortiz OB. Thrombocytopenia in neonatal infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 1981; 20(6):402-7.
- Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res*. 1996; 40(1):112-9.
- Sola MC, Clahoun DA, Hutson AD, Christensen RD. Plasma thrombopoietin concentrations in thrombocytopenic and non-thrombocytopenic patients in a neonatal intensive care unit. *Br J Haematol*. 1999; 104(1):90-2.
- Hutter JJ, Hathaway WE, Wayne ER. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1976; 88(6):1026-31.
- Patel CC. Hematologic abnormalities in acute necrotizing enterocolitis. *Pediatr Clin North Am*. 1977; 24(3):579-84.
- Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, et al. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2001; 36(5):799-803.
- Caplan MS, Sun XM, Hseuh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1990; 116(6):960-4.
- Colarizi P, Fiorucci P, Caradonna A, Ficuccilli F, et al. Circulating thrombopoietin levels in neonates with infection. *Acta Paediatr*. 1999; 88(3):332-7.
- Kenton AB, Hegemier S, Smith EO, O'Donovan DJ, et al. Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis do not low mortality but may increase morbidity. *J Perinatol*. 2005; 25(3):173-7.
- Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, et al. Do platelet transfusions in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multihospital healthcare system. *J Perinatol*. 2007; 27(12):790-6.
- Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Robitaille N, Ducruet T, et al. Platelet transfusions in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(9): e420-9.
- Vázquez L, Donato H. Trastornos hematológicos secundarios a patología materna. In: Donato H, Rapetti MC (eds.). *Hematología Neonatal*. Buenos Aires: Fundasap; 2007. Pages.309-36.
- Nelson CT, Demmler GJ. Cytomegalovirus infection in the pregnant mother, fetus, and newborn infant. *Clin Perinatol*. 1997; 24(1):151-60.
- Brown HL, Abernathy MP. Cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol*. 1998; 22(4):260-6.
- Stagno S. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO (eds.). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: Cambridge University Press; 2001. Pages.389-424.
- Oski FA, Naiman JW. Problemas Hematológicos en el Recién Nacido. Buenos Aires, Panamericana; 1982. Pages.46-69.
- Hohlfeld P, Forestier E, Kaplan C, Tissot JD, et al. Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5194 fetal blood samplings. *Blood*. 1994; 84(6):1851-6.
- Barbi M, Binda S, Primache V, Novelli C. Cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes of infants with congenital or postnatal infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15(10):898-903.
- Chesney PJ, Taher A, Gilbert EMF, Shahidi NT. Intranuclear inclusions in megakaryocytes in congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 1978; 92(6):957-8.
- Crapnell K, Zanjani ED, Chaudhuri A, Ascensao JL, et al. In vitro infection of megakaryocytes and their precursors by human cytomegalovirus. *Blood*. 2000; 95(2):487-93.
- Arav-Boger R, Reif S, Bujanover Y. Portal vein thrombosis caused by protein C and protein S deficiency associated with cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 1995; 126(4):586-8.

25. Mizutani K, Azuma E, Komada Y, Ito M, et al. An infantile case of cytomegalovirus induced idiopathic thrombocytopenic purpura with predominant proliferation of CD10 positive lymphoblast in bone marrow. *Acta Paediatr Jpn.* 1995; 37(1):71-4.
26. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11(2):93-9.
27. Rudolph A, Yow M, Phillips C, Desmond MM, et al. Transplacental rubella infection in newly born infants. *JAMA.* 1965; 191:843-5.
28. Giles JP, Cooper LZ, Krugman S. The rubella syndrome. *J Pediatr.* 1965; 66:434-7.
29. Cooper LZ, Green RH, Medearis DN, Krugman S, Giles JP, et al. Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of rubella contracted in utero. *Am J Dis Child.* 1965; 110(4):416-27.
30. Korones SB, Ainger LE, Monif GR, Roane J, et al. Congenital rubella syndrome: study of 22 infants. Myocardial damage and other new clinical aspects. *Am J Dis Child.* 1965; 110(4):434-40.
31. Banatvala JE, Horstmann DM, Payne MC, Gluck L. Rubella syndrome and thrombocytopenic purpura in newborn infants: clinical and virologic observations. *N Engl J Med.* 1965; 273(9):474-8.
32. Bayer WL, Sherman EE, Michaels RH, Szeto IL, et al. Purpura in congenital and acquired rubella. *N Engl J Med.* 1965; 273(25):1362-6.
33. Zinkham WH, Medearis DN, Osborn JE. Blood and bone marrow findings in congenital rubella. *J Pediatr.* 1967; 71(4):512-24.
34. Janner D. Growth retardation, congenital heart disease and thrombocytopenia in a newborn infant. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10(11):874-7.
35. Rausen A, London R, Mizrahi A, Cooper LZ. Generalized bone changes and thrombocytopenic purpura in association with intrauterine rubella. *Pediatrics.* 1965; 36:264-8.
36. Freiman I, Super M. Thrombocytopenia and congenital syphilis in South African Bantu infants. *Arch Dis Child.* 1966; 41(215):87-90.
37. Whitaker JA, Sartain P, Shaheedy M. Hematological aspects of congenital syphilis. *J Pediatr.* 1965; 66:629-36.
38. Alford CA, Stagno S, Reynolds DW. Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory, and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease. *Bull N Y Acad Sci.* 1974; 50(2):160-81.
39. Modlin JF. Fatal echovirus 11 disease in premature neonates. *Pediatrics.* 1980; 66(5):775-80.
40. Abzug MJ, Levin MJ, Rotbart HA. Profile of enterovirus disease in the first two weeks of life. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12(10):820-4.
41. Pruekprasert P, Stout C, Patamasucon P. Neonatal enterovirus infection. *J Assoc Acad Minor Phys.* 1995; 6(4):134-8.
42. Abzug NJ, Johnson SM. Catastrophic intracranial hemorrhage complicating perinatal viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(6):556-9.
43. Nahmias AJ, Alford CA, Korones SB. Infection of the newborn with herpesvirus hominis. *Adv Pediatr.* 1970; 17:185-226.
44. Lascari AD, Wallace PD. Disseminated intravascular coagulation in the newborn. Survey and appraisal as exemplified in two case histories. *Clin Pediatr (Phila).* 1971; 10(1):11-7.
45. Kohl S. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Perinatol.* 1997; 24(1):129-50.
46. Arvin AM, Whitley RJ. Herpes simplex viral infections. In: Remington JS, Klein JO (eds.). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* Philadelphia: WB Saunders; 2001. Pages.425-41.
47. Forestier F, Tissot JD, Vial Y, Daffos F, et al. Haematological parameters of parvovirus B19 infection in 13 fetuses with hydrops foetalis. *Br J Haematol.* 1999; 104(4):925-7.
48. Abildgaard CF. Recognition and treatment of intravascular coagulation. *J Pediatr.* 1969; 74(2):163-76.
49. VanVooren DM, Bradshaw WT, Blake SM. Disseminated intravascular coagulation in the neonate. *Neonatal Netw.* 2018; 37(4):205-11.
50. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999; 341(8):586-92.
51. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2006; 354(18):1927-35.
52. Monnens LAH, Retera RJM. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a neonatal infant. *J Pediatr.* 1967; 71(1):118-23.
53. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(10):1844-59.
54. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36(6):673-81.
55. Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura. Report of a case. *Am J Dis Child.* 1940; 59:1063-5.
56. Lelong M, Alagille D, Habib EC, Steiner A. L'hémangiome géant du nourrisson avec thrombopénie. *Arch Fr Pediatr.* 1964; 21:769-84.
57. Shim WKT. Hemangiomas of infancy complicated by thrombocytopenia. *Am J Surg.* 1968; 116(6):896-906.
58. Seo SK, Suh JC, Na GY, Kim IS, et al. Kasabach-Merritt syndrome: identification of platelet trapping in a tufted angioma by immunohistochemistry technique using monoclonal antibody to CD61. *Pediatr Dermatol.* 1999; 16(5):392-4.
59. Antovic J, Bakic M, Milicevic R, Gojkovic G, et al. Activation of the coagulation system occurs within rather than outside cutaneous haemangiomas. *Acta Paediatr.* 2001; 90(10):1137-40.
60. Oski FA, Naiman JW. Problemas Hematológicos en el Recién Nacido. Buenos Aires: Panamericana; 1982. Pages.188-237.
61. Kasubuchi Y, Sawada T, Nakamura T. Successful treatment of neonatal retroperitoneal hemangioma with corticosteroids. *J Pediatr Surg.* 1973; 8(1):59-62.
62. Evans J, Batchelor ADR, Stark G, Uttley WS. Hemangioma with coagulopathy: sustained response to prednisone. *Arch Dis Child.* 1975; 50:809-12.
63. Hagerman LJ, Czapek EE, Donnellan WL, Schwartz AD. Giant hemangioma with consumption coagulopathy. *J Pediatr.* 1975; 87(5):766-8.
64. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alpha-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 1992; 326(22):1456-63.
65. Teillac-Hamel D, De Prost Y, Bodemer C, Andry P, et al. Serious childhood angiomas: unsuccessful alpha-2b interferon treatment: a report of four cases. *Br J Dermatol.* 1993; 129(4):473-6.
66. Dubois J, Hershon L, Carmant L, Belanger S, et al. Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: a prospective evaluation. *J Pediatr.* 1999; 135(6):782-5.
67. Burrows PE, Lasjaunias PL, Ter Brugge KG, Flodmark O. Urgent and emergent embolization of lesions of the head and neck in children: indications and results. *Pediatrics.* 1987; 80(3):386-94.
68. Tan OT, Gilchrist BA. Laser therapy for selected cutaneous vascular lesions in the pediatric population: a review. *Pediatrics.* 1988; 82(4):652-62.

69. Chessells JM, Wigglesworth JS. Haemostatic failure in babies with rhesus isoimmunization. *Arch Dis Child*. 1971; 46(245):38-45.
70. Koenig JM, Christensen RD. Neutropenia and thrombocytopenia in infants with Rh hemolytic disease. *J Pediatr*. 1989; 114(4 Pt 1):625-31.
71. Saade GR, Moise KJ Jr, Copel JA, Belfort MA, et al. Fetal platelet counts correlate with the severity of the anemia in red-cell alloimmunization. *Obstet Gynecol*. 1993; 82(6):987-91.
72. Maurer HM, Fratkin M, McWilliams NB, Kirkpatrick B, et al. Effects of phototherapy on platelet counts in low-birth weight infants and on platelet production and life span in rabbits. *Pediatrics*. 1976; 57(4):506-12.
73. Maurer HM, Haggins JC, Still WJS. Platelet injury during phototherapy. *Am J Hematol*. 1976; 1(1):89-96.
74. De Alarcón P. Newborn platelet disorders. In: De Alarcón P, Werner E (eds.). *Neonatal Hematology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. Pages.187-253.
75. Henriksson P. Hyperviscosity of the blood and haemostasis in the newborn infant. *Acta Paediatr Scand*. 1979; 68(5):701-4.
76. Katz J, Rodriguez E, Mandani G, Branson HE. Normal coagulation findings, thrombocytopenia, and peripheral hemoconcentration in neonatal polycythemia. *J Pediatr*. 1982; 101(1):99-102.
77. Acunas B, Celtik C, Vatansever U, Karasalihoglu S. Thrombocytopenia: an important indicator for the application of partial exchange transfusion in polycythemic newborn infants? *Pediatr Int*. 2000; 42(4):343-7.
78. Segall ML, Goetzman BW, Schick JB. Thrombocytopenia and pulmonary hypertension in the perinatal aspiration syndromes. *J Pediatr*. 1980; 96(4):727-30.
79. Meberg A, Jakobsen E, Halvorsen K. Humoral regulation of erythropoiesis and thrombopoiesis in appropriate and small for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand*. 1982; 71(5):769-73.
80. Philip AG, Tito AM. Increased nucleated red blood cell counts in small for gestational age infants with very low birth weight. *Am J Dis Child*. 1989; 143(2):164-9.
81. Peters M, Ten Cate JW, Koo LH, Breederveld C. Persistent antithrombin III deficiency: risk factor for thromboembolic complications in neonates small for gestational age. *J Pediatr*. 1984; 105(2):310-4.
82. Koyama N, Ohama Y, Kaneko K, Itakura Y, et al. Association of neonatal thrombocytopenia and maternal anti-HLA antibodies. *Acta Paediatr Jpn*. 1991; 33(2):71-6.
83. Murray NA, Watts TL, Roberts IAG. Endogenous thrombopoietin levels and effect of recombinant human thrombopoietin on megakaryocyte precursors in term and preterm babies. *Pediatr Res*. 1998; 43(1):148-51.
84. Christensen RD, Baer VL, Henry E, Snow GL, et al. Thrombocytopenia in small-for-gestational-age infants. *Pediatrics*. 2015; 136(2):e361-70.
85. Balduini C, Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. *Haematologica*. 2002; 87(8):860-80.
86. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Orkin SH (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders; 2003. Pages.280-342.
87. Muraoka K, Ishii E, Tsuji K, Tamamoto S, et al. Defective response to thrombopoietin and impaired expression of c-mpl mRNA of bone marrow cells in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1997; 96(2):287-92.
88. Pecci A, Ragab I, Bozzi V, De Rocco D, et al. Thrombopoietin mutation in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia treatable with romiplostin. *EMBO Mol Med*. 2018; 10(1):63-75.
89. Gómez S, Donato H, Rapetti MC, Pennesi S. Síndromes de insuficiencia medular. In: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL (eds.). *Anemias en Pediatría*. Buenos Aires: Journal; 2005. Pages.227-60.
90. Alter BP, Young NS. The bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Orkin SH (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. Pages.237-335.
91. Bessler M, Mason PJ, Link DC, Wilson DB. Inherited bone marrow failure syndromes. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, et al (eds.). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. Pages.186:253.
92. King S, Germeshausen M, Strauss G, Welte K, et al. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: a retrospective clinical analysis of 20 patients. *Br J Haematol*. 2005; 131(5):636-44.
93. Geddis AE. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia and thrombocytopenia with absent radii. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009; 23(2):321-31.
94. Hall JG, Levin J, Kuhn JP, Ottenheimer EJ, et al. Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine (Baltimore)*. 1969; 48(6):411-39.
95. Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia with absent radii. A review of 100 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1988; 10(1):51-64.
96. Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A, Ancliff PJ, et al. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet*. 2002; 38(12):876-81.
97. George D, Bussel J. Neonatal thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost*. 1995; 21(3):276-93.
98. Camitta BM, Rock A. Acute lymphoid leukemia in a patient with thrombocytopenia / absent radii (Tar) syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1993; 15(3):335-7.
99. Fadoo Z, Naqvi SM. Acute myeloid leukemia in a patient with thrombocytopenia with absent radii syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24(2):134-5.
100. Go RS, Johnston KL. Acute myelogenous leukemia in an adult with thrombocytopenia with absent radii syndrome. *Eur J Haematol*. 2003; 70(4):246-8.
101. Balduini C, Cattaneo M, Fabris F, Gresel P, et al. Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. *Haematologica*. 2003; 88(5):582-92.
102. Balduini CL, Savoia A. Genetics of familial forms of thrombocytopenia. *Hum Genet*. 2012; 131(12):1821-32.
103. Samelson-Jones BJ, Kramer PM, Chicka M, Gunning WT 3rd, et al. MYH9-macrothrombocytopenia caused by a novel variant (E1421K) initially presenting as apparent neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(4):e26949.
104. Pascarella A, Rosa M, Della Casa R, Andria G, et al. Isovaleric academia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24(5-6):399.
105. Morrow G<sup>3rd</sup>, Barnes LA, Auerbach VH, DiGeorge AM, et al. Observations on the coexistence of methylmalonic acidemia and glycinemia. *J Pediatr*. 1969; 74(5):680-90.
106. Roth KS, Yang W, Foreman JW, Rothman R, et al. Holocarboxylase synthetase deficiency: a biotin-responsive organic acidemia. *J Pediatr*. 1980; 96(5):845-9.
107. Markenson AL, Hilgartner MW, Miller DR. Transient thrombocytopenia in 18-trisomy. *J Pediatr*. 1975; 87(5):834-5.
108. Kleckner HB, Giles HR, Corrigan JJ Jr. The association of maternal and neonatal thrombocytopenia in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1977; 128(3):235-8.
109. Brazy JE, Grimm JK, Little VA. Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the thirty-



- sixth week of pregnancy. *J Pediatr.* 1982; 100(2):265-71.
110. Sibai BM, Abdella TN, Hill GA, Anderson GD. Hematologic findings in mothers and infants of patients with severe pre-eclampsia/eclampsia. *Clin Exp Hypertens.* 1984; 3(1):13-21.
  111. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, Mason RA. How often does maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia in the fetus? *Obstet Gynecol.* 1987; 69(3 Pt 1):292-5.
  112. Sainio S, Jarvenpää AL, Renlund M, Riikonen S, et al. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(3):441-6.
  113. Elsas L, Whittemore R, Burrow G. Maternal and neonatal Grave's disease. *JAMA.* 1967; 200(3):250-2.
  114. Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr.* 1993; 123(2):285-91.
  115. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics.* 2009; 124(5):e826-34.
  116. Madani K, Kamphuis M, Lopriore E, Porcelijn L, et al. Delayed diagnosis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a cause of perinatal mortality and morbidity. *BJOG.* 2012; 119(13):1612-6.
  117. Von Lindern JS, Van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2011; 11:16.
  118. Von Lindern J, Hulzebos C, Bos A, Brand Am, et al. Thrombocytopenia and intraventricular haemorrhage in very premature infants: a tale of two cities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97(5):F348-52.
  119. Gunnink SF, Flug R, Fijnvandraat K, Van der Bom J, et al. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol.* 2014; 7(3):387-95.
  120. Sparger K, Deschmann E, Sola-Visner M. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2015; 42(3):613-23.
  121. Carr R, Kelly AM, Williamson LM. Neonatal thrombocytopenia and platelet transfusion – A UK perspective. *Neonatology.* 2015; 107(1):1-7.
  122. Fustolo-Gunnink SF, Huijssen EJ, Van der Bom JG, Van Hout FMA, et al. Are thrombocytopenia and platelet transfusions associated with major bleeding in preterm neonates? A systematic review. *Blood Rev.* 2018; 36:1-9.
  123. Del Vecchio A, Motta M, Radicioni M, Christensen RD. A consistent approach to platelet transfusion in the NICU. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(Suppl 5):93-6.
  124. Strauss RG, Levy GJ, Sotelo-Avila C, Albanese MA, et al. National survey of neonatal transfusion practices: II. Blood component therapy. *Pediatrics.* 1993; 91(3):530-6.
  125. Josephson CD, Su LL, Christensen RD, Hillyer CD, et al. Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada. *Pediatrics.* 2009; 123(1):278-85.
  126. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, Cantwell C, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol.* 2016; 175(5):784-828.
  127. Thomas S. Platelets: handle with care. *Transfus Med.* 2016; 26(5):330-8.
  128. Blanchette VS, Kühne T, Hume H, Hellman J. Platelet transfusion therapy in newborn infants. *Transfus Med Rev.* 1995; 9(3):215-30.
  129. Calhoun DA, Christensen RD, Edstrom CS, Juul SE, et al. Consistent approaches to procedures and practices in neonatal hematology. *Clin Perinatol.* 2000; 27(3):733-53.
  130. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, Letsky A, et al. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med.* 2002; 12(1):35-41.
  131. Ginson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol.* 2004; 124(4):433-53.
  132. Donato H. Trastornos de las plaquetas. In: Donato H, Rapetti MC (eds.). *Hematología Neonatal.* Buenos Aires: Fundasap; 2007. Pages.227-54.
  133. Strauss RG. Platelet transfusions in neonates: questions and answers. *Expert Rev Hematol.* 2010; 3(1):7-9.
  134. Dannaway DC, Noori S. A randomized trial of platelet transfusions over 30 vs 120 minutes: in there an effect on post-transfusion platelet counts? *J Perinatol.* 2013; 33(9):703-6.
  135. Borges JPG, Dos Santos AMN, Da Cunha DHF, Mimica AFMA, et al. Restrictive guideline reduces platelet count thresholds for transfusions in very low birth weight preterm infants. *Vox Sang.* 2013; 104(3):207-13.
  136. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, et al. Randomized trial of platelet-transfusion threshold in neonates. *N Engl J Med.* 2019; 380(3):242-51.
  137. Patel RM, Josephson C. Neonatal and pediatric platelet transfusions: current concepts and controversies. *Curr Opin Hematol.* 2019; 26(6):466-72.
  138. La Gamma EF, Blau J. Transfusion-related acute gut injury: feeding, flora, flow, and barrier defense. *Semin Perinatol.* 2012; 36(4):294-305.
  139. Garcia MG, Duenas E, Sola MC, Hutson AD, et al. Epidemiologic and outcome studies of patients who received platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2001; 21(7):415-20.
  140. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics* 2009; 124(6):e1095-100.
  141. Lieberman L, Petraszko T, Yi QL, Hannach B, et al. Transfusion-related lung injury in children: a case series and review of the literature. *Transfusion.* 2014; 54(1):57-64.
  142. Cremer M, Sallmon H, King PJ, Bühner C, et al. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21(1):10-8.
  143. Schmidt AE, Henrichs KF, Kirkley SA, Refaai MA, et al. Prophylactic preprocedure platelet transfusion is associated with increased risk of thrombosis and mortality. *Am J Clin Pathol.* 2017; 149(1):87-94.
  144. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, De Gans K, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10038):2605-13.
  145. Kasotakis G, Starr N, Nelson E, Sarkar B, et al. Platelet transfusion increases risk for acute respiratory distress syndrome in non-massively transfused blunt trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019; 45(4):671-9.
  146. Zhou X, Fraser CD 3rd, Suárez-Pierre A, Crawford TC, et al. Variation in platelet transfusion practices in cardiac surgery. *Innovations (Phila).* 2019; 14(2):134-43.
  147. Zeller MP, Al-Habsi KS, Heddl NM. Prophylactic platelet transfusions: should they be a treatment of the past? *Curr Opin Hematol.* 2014; 21(6):521-7.
  148. Kremke M, Hansen MK, Christensen S, Tang M, et al. The association between platelet transfusion and adverse outcomes after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 48(5):e102-9.
  149. Ninkovic S, McQuilten Z, Gotmaker R, Newcomb AE, et al. Platelet transfusion is not associated with increased mortality or morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Transfusion.* 2018; 58(5):1218-27.
  150. Newland A, Bentley R, Jakubowska A, Liebman H, et al. A systematic literature review on the use of platelet



- transfusions in patients with thrombocytopenia. *Hematology*. 2019; 24(1):679-719.
151. Stainsby D, Jones H, Wells AW, Gibson B, et al. Adverse outcomes of blood transfusion in children: analysis of UK reports to the serious hazards of transfusion scheme 1996-2005. *Br J Haematol*. 2008; 141(1):73-9.
  152. Steinsvag CT, Espinosa A, Flesland O. Eight years with haemovigilance in Norway. What have we learnt? *Transfus Apher Sci*. 2013; 49(3):548-52.
  153. Akkök CA, Seghatchian J. Pediatric red cell and platelet transfusions. *Transfus Apher Sci*. 2018; 57(3):358-62.
  154. O'Leary H, Gregas MC, Limperopoulos C, Zaretskaya I, et al. Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. *Pediatrics*. 2009; 124(1):302-9.
  155. Fustolo-Gunnink SF, Roehr CC, Lieberman L, Christensen RD, et al. Platelet and red cell transfusions for neonates: lifesavers or Trojan horses? *Expert Rev Hematol*. 2019; 12(10):797-800.
  156. Curley A, Stanworth SJ, New H. A randomized trial of neonatal platelet transfusion thresholds. Reply. *N Engl J Med*. 2019; 380(16):1584-5.
  157. Israels SJ, Cheang T, McMillan-Ward EM, Cheang M. Evaluation of primary hemostasis in neonates with a new in vitro platelet function analyzer. *J Pediatr*. 2001; 138(1):116-9.
  158. Sitaru AG, Holzhauser S, Speer CP, Singer D, et al. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood. *Platelets*. 2005; 16(3-4):203-10.
  159. Bednarek FJ, Bean S, Barnard MR, Frelinger AL, et al. The platelet hyporeactivity of extremely low birth weight neonates is age-dependent. *Thromb Res*. 2009; 124(1):42-5.
  160. Margraf A, Nussbaum C, Sperandio M. Ontogeny of platelet function. *Blood Adv*. 2019; 3(4):692-703.
  161. Moore CM, Curley A. Platelet transfusion thresholds in neonatal medicine. *Early Hum Dev*. 2019; 138:104845.
  162. Stanworth SJ. Thrombocytopenia, bleeding, and use of platelet transfusions in sick neonates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:512-6.
  163. McFadyen JD, Kaplan ZS. Platelets are not just for clots. *Transfus Med Rev*. 2015; 29(2):110-9.
  164. Stolla M, Refaai MA, Heal JM, Spinelli SM, et al. Platelet transfusion – the new immunology of an old therapy. *Front Immunol*. 2015; 6:28.
  165. Fernandes CJ, O'Donovan DJ. Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis. *Curr Hematol Rep*. 2006; 5(1):76-81.

# Ligadura del cordón umbilical en recién nacidos prematuros

## *Umbilical cord clamping in preterm infants*

Dr. José M. Ceriani Cernadas<sup>a,b,c</sup>

### RESUMEN

La prematuridad fue aumentando la supervivencia desde hace varios años, y eso produce, sobre todo, una preocupación en los prematuros nacidos antes de las 28 semanas de gestación. El tiempo del clampeo del cordón umbilical puede generar diversos trastornos, principalmente, cuando se realiza temprano (10-15 segundos). Ya desde hace 20 años, a través de varias investigaciones, se pudieron demostrar los notorios beneficios del clampeo demorado del cordón (de 2 a 3 minutos). Esta práctica fue instalada en la asistencia obstétrica y neonatal por las recomendaciones de sociedades científicas y de las revisiones sistemáticas, que señalaron las sólidas evidencias que apoyaban esta conducta para prematuros. En esta revisión, se describen los artículos más relevantes en los últimos años, que sustentan notoriamente la aplicación del clampeo demorado del cordón versus el clampeo temprano. Asimismo, esta práctica genera una disminución de los trastornos graves en prematuros.

**Palabras clave:** clampeo, cordón umbilical, circulación placentaria, recién nacido prematuro.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e315>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e315>

- Consejo de Publicaciones y Biblioteca, Sociedad Argentina Pediatría.
- Comité de Seguridad del Paciente, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Honorario en Servicio de Neonatología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

#### Correspondencia:

Dr. José M. Ceriani Cernadas:  
jose.ceriani@hospitalitaliano.org.ar

#### Financiamiento:

Ninguno.

#### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 7-9-2020

Aceptado: 10-12-2020

**Cómo citar:** Ceriani Cernadas JM. Ligadura del cordón umbilical en recién nacidos prematuros. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e315-e321.

El tiempo de la ligadura del cordón umbilical se ha tenido en cuenta desde hace siglos. Hasta terminada la Segunda Guerra Mundial, los nacimientos solían ocurrir en casas familiares, y el cordón se cortaba cuando dejaba de latir. Algunas familias no realizaban la ligadura del cordón, y salía junto con la placenta. El mantener el latido del cordón lo efectuó el ser humano a través de miles de siglos, algo confirmado en los *Homo sapiens*. También ocurre en mamíferos, animales que se parecen mucho a nosotros.

En los primeros años de este siglo, el clampeo demorado del cordón fue aumentando su frecuencia. Eso se debió a estudios científicos realizados en recién nacidos.<sup>1-11</sup> La mayoría de los países comenzaron a efectuar esa acción y observaron que los neonatos con clampeo demorado tenían una mejor evolución a largo plazo.<sup>2</sup>

Al principio, se publicaron algunos estudios relacionados con el tiempo del cordón en prematuros, en escasos neonatos. En un estudio piloto, reclutaron a 32 prematuros nacidos entre las 24 y las 32 semanas, cuyas ligaduras se habían producido entre 5 y 10 segundos vs. 30 y 45 segundos. Los resultados revelaron que el grupo con clampeo demorado tenía una presión sanguínea más elevada y no se necesitaba administrar oxígeno.<sup>12</sup>

Otros estudios incluyeron a prematuros nacidos antes de las 37 semanas de gestación, con una población mayoritaria de entre 34 y 36 semanas, y el resultado del clampeo del cordón era similar al de los nacidos a término.

La evolución del clampeo del cordón mejoró a través de la revisión sistemática Cochrane en el año 2007, que tomó siete estudios con 297 prematuros, del total de 16 identificados. El principal objetivo evaluó el tiempo de transfusión placentaria, acorde al momento del clampeo del cordón. Las variables de resultados fueron transfusión, anemia y hemorragia intraventricular, cuya incidencia resultó significativamente menor en los neonatos con clampeo entre 30 y 120 segundos.<sup>13</sup>

Luego de la revisión sistemática, se publicaron otros estudios clínicos relacionados con clampeo demorado, que evaluaron la transfusión

placentaria. En uno, observaron que el aumento de glóbulos rojos evitaba la anemia, un trastorno muy frecuente. Esta se fue produciendo en las frecuentes extracciones de sangre en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). La mayoría de los prematuros menores de 32 semanas, habitualmente, reciben varias transfusiones de sangre. Asimismo, la anemia interfiere en la evolución de enfermedades respiratorias (en especial, displasia broncopulmonar) y la infección bacteriana por transfusiones de sangre.<sup>4,16</sup>

En otra revisión Cochrane en junio de 2012, se agregaron 15 estudios.<sup>17</sup> Incluyeron un estudio que definió el mejor resultado generado por clampeo demorado versus el clampeo inmediato. Con el clampeo demorado, los prematuros tuvieron menos transfusiones de sangre por anemia (7 ensayos, 392 prematuros). Además, presentaron una menor incidencia de hemorragia intraventricular (10 ensayos, 539 neonatos) y enterocolitis necrotizante (5 ensayos, 241 neonatos).<sup>18,19</sup>

Otro estudio evaluó la relación del clampeo inmediato y el demorado en prematuros nacidos a  $\leq 32$  semanas gestacionales. El resultado mostró que el clampeo demorado produjo una reducción significativa de hemorragia intraventricular y transfusiones tempranas.<sup>20</sup>

Diversos estudios evaluaron resultados de la ligadura demorada del cordón y observaron los beneficios neonatales, tales como mejor circulación de transición, mejor establecimiento del volumen de glóbulos rojos, menor necesidad de transfusión de sangre, menor incidencia de enterocolitis necrotizante y menos hemorragia intraventricular. Los niveles de bilirrubina fueron más altos en los prematuros con clampeo demorado, sin diferencias estadísticamente significativas en la fototerapia entre los grupos. En otros resultados, muerte neonatal, hemorragia intraventricular grave (grado 3-4) y leucomalacia periventricular no tuvieron diferencias entre los grupos. Concluyeron que la transfusión placentaria con clampeo demorado mejoraba la presión arterial, reducía la transfusión de sangre, disminuía el riesgo de hemorragia intraventricular y de enterocolitis necrotizante.<sup>21-23</sup>

Ambas revisiones Cochrane, la de 2007 y la de 2012, contribuyeron enormemente a aumentar el conocimiento sobre los efectos del tiempo de ligadura del cordón en los prematuros. Los resultados pudieron señalar los beneficios del clampeo demorado, especialmente, en la

transfusión placentaria fisiológica. En ninguno de los estudios evaluados en revisiones publicadas, se observaron eventos adversos atribuibles al clampeo demorado. Este último aspecto tiene una enorme trascendencia en la medicina, ya que siempre debe comprobarse que toda práctica sea segura antes de aplicarla y solo así podrá incorporarse.

El mayor desafío en los últimos años fue conocer qué sucedía con el tiempo del clampeo del cordón en los prematuros extremos. Observaron que el pasaje de sangre luego del primer minuto contribuía a una mejor reanimación en los prematuros que tuvieron un muy bajo Apgar al nacer. Estos aspectos son de importancia, ya que los prematuros extremos tienen una mayor morbilidad y mortalidad en el primer año de vida y, con frecuencia, presentan secuelas en el neurodesarrollo, que persisten a largo plazo y pueden perdurar toda la vida.

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) realizó recomendaciones respecto al momento del clampeo del cordón. Señaló que el clampeo tardío del cordón se asociaba con beneficios significativos en los prematuros, mejor circulación de transición, mejor establecimiento del volumen de glóbulos rojos, menor necesidad de transfusión de sangre, menor incidencia de enterocolitis necrotizante y de hemorragia intraventricular. Recomendó que el tiempo del clampeo podría permanecer entre 2 y 5 minutos después del nacimiento, y señaló que el pasaje de sangre desde el primer minuto podía contribuir a una mejor reanimación en los prematuros con muy bajo Apgar.<sup>24</sup>

Diversos aspectos están presentes en los prematuros, especialmente, la hipotermia, que puede generar graves consecuencias y, por lo tanto, se debe evitar en los prematuros extremos. Esta puede ocurrir cuando se espera el tiempo de ligadura demorada y en la reanimación. Para que eso no suceda, es imprescindible que, al nacer, se envuelva al prematuro rápidamente en una bolsa de plástico sin secarlo y se le deje un gorro de tela en la cabeza. Estas medidas son efectivas para mantener la temperatura en los rangos normales y un mejor acceso a la vía aérea.

La respiración es débil en los prematuros extremos, y es necesario aplicar presión positiva mediante bolsa y máscara para una recuperación adecuada. En ciertos momentos, se puede realizar la intubación endotraqueal en la sala de partos, aunque es poco frecuente. Asimismo,

el clampeo demorado aumenta la transfusión placentaria y contribuye a que el flujo umbilical venoso y arterial genere una mayor expansión de los pulmones, mediante el aumento del lecho vascular pulmonar, y esto facilita la recuperación del neonato.<sup>25,26</sup>

Otro estudio evaluó el efecto del clampeo tardío en la respiración, mediante la transición al nacer con  $\leq 29$  semanas. Hubo 62 neonatos en el grupo del clampeo demorado y 62 en el de clampeo inmediato. Al compararlos, entre los que tuvieron clampeo temprano, algunos no respiraban espontáneamente y debieron ser intubados ( $p = 0,01$ ); hubo una mayor frecuencia de enfermedad pulmonar crónica ( $p = 0,02$ ) y hemorragia intraventricular grave ( $p = 0,02$ ).<sup>27</sup>

En una investigación realizada en Australia, observaron que entre el clampeo temprano y el demorado no había diferencias significativas, excepto en la mortalidad, que fue significativamente más elevada en los neonatos con clampeo temprano.<sup>28</sup> En otro estudio evaluaron las consecuencias clínicas al efectuar el clampeo demorado en prematuros moderados y tardíos. Los resultados señalaron que el hematocrito al nacer resultó mayor en forma significativa en el clampeo demorado versus el clampeo temprano. Asimismo, hubo menos prematuros con clampeo demorado en la UCIN, en comparación con el clampeo temprano ( $p = 0,04$ ). La incidencia del síndrome de dificultad respiratoria fue significativamente menor en el grupo demorado versus el clampeo temprano ( $p = 0,002$ ).<sup>29</sup>

En otro estudio, observaron a prematuros con clampeo demorado vs. clampeo inmediato. Los resultados mostraron menos hemorragia intraventricular y adecuada temperatura axilar, que fue significativamente superior en los que recibieron clampeo demorado. No encontraron diferencias en las puntuaciones de Apgar a 1 y 5 minutos, el nivel de bilirrubina a las 24 horas y el del hematocrito.<sup>30</sup>

Otra investigación encontró que, con el clampeo demorado, podían detectar mejor la aloinmunización de glóbulos rojos, que generaba la enfermedad hemolítica inmune del recién nacido, que producía anemia e ictericia neonatal. Se compararon dos grupos, uno con clampeo temprano durante el primer período del estudio (enero de 2001-junio de 2009) y otro con clampeo demorado (junio de 2009-diciembre de 2014). El resultado primario fue la necesidad de transfusión de sangre

después del nacimiento. La hemoglobina al nacer fue significativamente más alta en el grupo demorado ( $p = 0,0003$ ), que no tenía anemia al nacer ( $p = 0,004$ ). Además, el clampeo tardío del cordón demostró una notoria mejoría en los niveles de hemoglobina, y así disminuyeron los riesgos de la aloinmunización en glóbulos rojos, con una mejor tasa de hemoglobina y menor necesidad de transfusiones.<sup>31</sup>

Una apropiada revisión sistemática y un metaanálisis detectaron 18 ensayos controlados, aleatorizados, y compararon el clampeo tardío del cordón vs. el clampeo temprano, en 2834 prematuros. El clampeo tardío redujo la mortalidad en forma significativa, que fue similar en los prematuros nacidos con  $\leq 28$  semanas de gestación.<sup>32</sup>

En un estudio, evaluaron diferencias del clampeo en los primeros segundos vs. el clampeo demorado. Se realizó en ocho unidades de maternidades terciarias del Reino Unido. Participaron 276 prematuros nacidos antes de las 32 semanas. Observaron que había una evidencia superior al mantener el clampeo a los 2 minutos, con mejores resultados.<sup>33</sup>

En otro estudio, detectaron datos sobre los efectos de intervenciones del cordón umbilical en madres que tuvieron cesáreas. No hubo diferencias significativas en la mortalidad, pero la hemorragia intraventricular grave fue significativamente mayor en el grupo con ligadura temprana del cordón. La prueba de interacción entre los estratos de edad gestacional y el grupo de tratamiento fue significativa para la hemorragia intraventricular grave ( $p = 0,003$ ).<sup>34</sup>

En los recién nacidos asfixiados, es imprescindible que la transfusión placentaria lleve a una recuperación rápida, y esto pudo observarse en un estudio con neonatos prematuros y a término. Aquellos con clampeo temprano tuvieron trastornos cardíacos y saturación de oxígeno muy baja, por lo cual requirieron más oxígeno en los primeros cinco minutos de vida. En comparación con ese resultado, el clampeo demorado demostró mejoras en la perfusión sistémica y cerebral, lo que sugirió beneficios en los neuroprotectores. También mejoraron la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la oxigenación cerebral, el aumento en la hemoglobina y la predicción de anemia.<sup>35</sup>

Otro trastorno en los prematuros suele estar presente debido al escaso depósito de hierro, y eso ocurre más en aquellos con clampeo inmediato del cordón. No obstante,



se observó un incremento en el hierro asociado al clampeo demorado, y se pudo conocer que esos depósitos iban aumentando a través de una mayor transfusión placentaria. Diversos estudios publicados en estos últimos años pudieron ver los conocimientos de los depósitos del hierro en los prematuros.

En uno de ellos, estimaron el efecto de la transfusión placentaria en dos grupos, con clampeo temprano (10 segundos) vs. clampeo demorado (60 segundos) en los prematuros de 30 a 33 semanas. Sus resultados mostraron que la mediana de la ferritina sérica fue significativamente mayor en el grupo de transfusión placentaria con clampeo demorado.<sup>36</sup> Otros detectaron la incidencia de anemia a los tres meses, y el resultado mostró que, en forma significativa, fue menor en el grupo de transfusión placentaria tardía.<sup>37</sup> En otro estudio, efectuado en nacidos por cesárea electiva, observaron que aquellos con clampeo demorado tuvieron mayores reservas de hierro a los 4 meses de edad, en comparación con el clampeo temprano.<sup>38</sup>

En otra investigación, evaluaron los efectos de ligaduras del cordón en reservas del hierro en bebés que tenían 3 meses de edad, nacidos de madres anémicas. Los neonatos de madres con hemoglobina < 100 g/l fueron asignados al azar al momento del parto, ya sea por clampeo inmediato del cordón o clampeo demorado. Las medidas del resultado señalaron que las tasas de hemoglobina y la ferritina sérica a los 3 meses fueron significativamente más altas en el grupo con clampeo demorado. También observaron que las probabilidades de anemia (< 100 g/l) a los 3 meses fueron 7,7 veces más altas en el grupo de clampeo temprano, en comparación con el tardío.<sup>39</sup>

En otro estudio, el objetivo fue investigar, en una población de alto riesgo, los efectos del clampeo tardío del cordón vs. el temprano, los niveles de hemoglobina y ferritina a los 8 y a los 12 meses de edad. Los resultados en 540 lactantes mostraron que, con el clampeo tardío del cordón, había niveles más altos de hemoglobina, y así se redujo la anemia a los 8 y a los 12 meses de edad. Esto generó efectos muy positivos en la salud y en el desarrollo de los bebés.<sup>40</sup> De estos interesantes estudios, se puede concluir que los prematuros extremos pueden compensar los escasos depósitos de hierro que fisiológicamente tienen.

Diversas investigaciones publicadas en estos años calcularon la relación de exprimir el cordón umbilical (*cord milking*) con las habituales

ligaduras tempranas y tardías. En un estudio, los resultados señalaron que el apriete del cordón umbilical tenía ventajas con el clampeo demorado.<sup>41</sup> No obstante, en otro estudio con mayor número de prematuros, encontraron que no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en los resultados entre los grupos que exprimieron el cordón y aquellos con clampeo demorado, tanto en transfusiones placentarias como en enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular.<sup>42</sup>

En un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad, determinaron si las tasas de muerte o hemorragia intraventricular grave diferían entre los recién nacidos prematuros que recibían transfusión placentaria a través de comprimir el cordón umbilical y los que tenían clampeo tardío. En nueve centros médicos universitarios de cuatro países, reclutaron, entre junio de 2017 y septiembre de 2018, a prematuros nacidos entre las 23 y las 31 semanas de gestación. El resultado primario fue un compuesto de muerte o hemorragia intraventricular grave para determinar la no inferioridad de apretar el cordón umbilical. No hubo diferencias en la mortalidad, pero la hemorragia intraventricular grave fue significativamente más frecuente al exprimir el cordón, en relación con el clampeo demorado.<sup>43</sup>

En el año 2020, se publicó una revisión sistemática y un metaanálisis que abordaron aspectos de sumo interés al aumentar la transfusión placentaria como un pasaje de sangre desde la placenta al recién nacido. Se incluyeron 19 estudios (2014 prematuros). Cinco (n = 922) compararon el cordón umbilical apretado con el clampeo demorado, y 14 (n = 1092) compararon el apretar el cordón con el clampeo inmediato. El apriete del cordón aumentó significativamente el riesgo de hemorragia intraventricular en relación con el clampeo demorado. En la comparación del clampeo inmediato con el apriete del cordón, disminuyó la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos, pero no mejoraron los resultados clínicos. Concluyeron que apretar el cordón no podía considerarse una estrategia de transfusión placentaria en los neonatos prematuros, mediante la evidencia actual.<sup>44</sup>

#### **Aspectos fisiológicos relacionados con el clampeo del cordón umbilical en los prematuros**

Los beneficios con el clampeo demorado son producidos por hechos fisiológicos, por lo cual no se considera como un tratamiento, debido a que la práctica respeta los aspectos naturales.

Esos beneficios resultan en que el neonato reciba el volumen de sangre que le corresponde. La transfusión placentaria es una inevitable consecuencia fisiológica en los primeros minutos de vida, en la redistribución de sangre entre la placenta y el neonato.<sup>45,46</sup> La naturaleza determinó que ese volumen de sangre le pertenecía al recién nacido; entonces, ¿por qué privarlo de que lo reciba?

Es necesario conocer que, cuando ocurre un sufrimiento fetal en etapas avanzadas del parto, el período expulsivo produce un menor pasaje de sangre hacia el feto, por lo cual es imprescindible que, al nacer, se efectúe el clampeo demorado del cordón y que el neonato reciba la sangre de la placenta y pueda recuperarse. Como ya se señaló, durante muchos años, el clampeo inmediato del cordón umbilical fue el estándar. En esa acción, totalmente inadecuada y arbitraria, no tuvieron en cuenta que el fundamento fisiológico relacionado con el clampeo del cordón era solo esperar el suficiente tiempo en la transición circulatoria desde la placenta al recién nacido. Asimismo, mejoraba la aireación de los pulmones y generaba un aumento en el flujo sanguíneo pulmonar de regreso al centro de la transición circulatoria.

Ciertas revisiones pudieron señalar los significativos beneficios de las acciones hemodinámicas con el clampeo demorado, ya que se consideraba que era un efecto protector fisiológico. También diversos estudios observaron que el tiempo en que se ligaba el cordón tenía una relación con el momento en que se producía la primera respiración, junto con otros mecanismos.

En la Argentina, a través de una iniciativa de UNICEF, se realizó, en 1999, un estudio en 31 maternidades de todo el país con el objetivo de conocer cuál era el momento en que se ligaba el cordón umbilical. Se midió el momento exacto del clampeo con cronómetro en 3738 nacimientos. La mediana del tiempo de la ligadura fue de 35 segundos en la población global. A partir de esos datos, se iniciaron una serie de acciones para promover el clampeo demorado en nuestro país.

Otro tema de importancia asociado a la fisiología es el de las células madre (*stem cells*), que tienen múltiples funciones y actúan sobre los aspectos madurativos, en acción antiinflamatoria en el sistema nervioso central y en la reducción de trastornos o enfermedades<sup>47</sup> (Tabla 1). Asimismo, dado que se conocía que la sangre del cordón umbilical contenía varias células madre hematopoyéticas precursoras de células endoteliales en el mesénquima y células madre de linaje muy potente, se concluyó el mérito del clampeo demorado del cordón. Un importante beneficio de esa demora se relaciona con mayor cantidad de células madre en la sangre del cordón umbilical, especialmente, en los prematuros nacidos antes de las 28 semanas.

Se puede enfatizar que, en la acción de la demora en el clampeo del cordón, se observa la importancia de la transfusión placentaria al contener la sangre junto con las células madre que ingresan al neonato. Eso permite un pasaje sumamente mayor de células madre, en especial, cuando la demora es desde 60 a 120 segundos luego del nacimiento (Tabla 2).

Hace poco tiempo, se observó la primera transferencia de células madre de la humanidad y el trasplante de células madre de la naturaleza, que se publicó en el año 2010.<sup>48</sup> Eso pudo realizarse porque, al nacer, la placenta y el cordón umbilical comenzaban a contraerse y a bombear sangre hacia el neonato.

TABLA 1. Acción de las células madre ante diversos trastornos neonatales<sup>48</sup>

Beneficios en trastornos confirmados	
• Síndrome de dificultad respiratoria.	
• Anemia de la prematuridad.	
• Hemorragia intraventricular.	
• Sepsis.	
• Leucomalacia periventricular.	
Beneficios en trastornos aún no confirmados	
• Enfermedad pulmonar crónica.	
• Apneas de la prematuridad.	
• Retinopatía del prematuro.	
• Enterocolitis necrotizante.	
• Ductus arteriosus persistente.	

TABLA 2. Tiempo de ligadura del cordón umbilical y células madre<sup>47</sup>

	Tiempo de clampeo (segundos)	Volumen sanguíneo (ml)	Células madre hematopoyéticas que recibe el neonato
Clampeo temprano	5	0	0
Clampeo demorado	180	75-80	1100-45 000

Aquellos que aún efectúan el clampeo temprano no conocen la fisiología de la transición en el nacimiento, lo que significa que restringen las posibilidades del trasplante de células madre y los privan de las células adicionales de la madre. Las acciones de las células madre son sumamente importantes y actúan en múltiples situaciones de riesgo, y sus efectos beneficiosos se prolongan a las edades mayores e incluso a los adultos. Asimismo, los fundamentos de sus mecanismos fisiológicos van tomando cada vez más atención al generar un aumento de las células. ■

## REFERENCIAS

1. Van Rheeën P, Brabin BJ. Late umbilical cord-clamping as an intervention for reducing iron deficiency anaemia in term infants in developing and industrialised countries: a systematic review. *Ann Trop Paediatr*. 2004;24 (1):3-16.
2. Philip AG, Saigal S. When Should We Clamp the Umbilical Cord? *NeoReviews*. 2004;5(4):e142-54.
3. Van Rheeën P, Gruschke S, Brabin BJ. Delayed umbilical cord clamping for reducing anaemia in LBW infants implications for developing countries. *Ann Trop Paediatr*. 2006;26(3):157-67.
4. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD004074.
5. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, Eguia-Liz CR, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9527):1997-2004.
6. Levy T, Blickstein I. Timing of cord clamping revisited. *J Perinat Med*. 2006;34(4):293-7.
7. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otaño L, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(4):e779-86.
8. Hutton EK, Hassan ES. Late vs Early Clamping of the Umbilical Cord in Full-term Neonates Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. *JAMA*. 2007;297(11):1241-52.
9. Van Rheeën P, De Moor L, Eschbach S, De Grooth H, et al. Delayed cord clamping and haemoglobin levels in infancy: a randomised controlled trial in term babies. *Trop Med Int Health*. 2007;12(5):603-16.
10. Raju TN. Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):180-7.
11. Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, Domellöf M. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;343:d7157.
12. Mercer JS, McGrath MM, Hensman A, Silver H, et al. Immediate and delayed cord clamping in infants born between 24 and 32 weeks: a pilot randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2003;23(6):446-72.
13. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD003248.
14. Ceriani Cernadas JM, Durán P. Commentary, Cochrane review: early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. WHO Reproductive Health Library. 2006. [Consulta: 19 de octubre de 2016]. Disponible en: [http://apps.who.int/rhl/pregnancy\\_childbirth/childbirth/3rd\\_stage/jccom/en](http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/childbirth/3rd_stage/jccom/en).
15. Oh W, Fanaroff AA, Carlo WA, Donovan EF, et al. Effects of delayed cord clamping in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2011;31(Suppl 1):S68-71.
16. Kaempf JW, Tomlinson MW, Kaempf AJ, Wu Y, et al. Delayed umbilical cord clamping in premature neonates. *Obstet Gynecol*. 2012;120(2 Pt 1):325-30.
17. Rabe H, Díaz-Rosselló JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD003248.
18. Elimian A, Goodman J, Escobedo M, Nightingale L, et al. Immediate compared with delayed cord clamping in the preterm neonate: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1075-9.
19. Jelin AC, Zlatnik MG, Kuppermann M, Gregorich SE, et al. Clamp late and maintain perfusion (CLAMP) policy: delayed cord clamping in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(11):1705-9.
20. Chiruvolu A, Tolia VN, Qin H, Stone GL, et al. Effect of delayed cord clamping on very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(5):676.e1-7.
21. Salae R, Tanprasertkul C, Somprasit C, Bhamarapratana K, et al. Efficacy of delayed versus immediate cord clamping in late preterm newborns following normal labor: a randomized control trial. *J Med Assoc Thai*. 2016;99(Suppl 4):S159-65.
22. Liu LY, Feinglass JM, Khan JY, Gerber SE, et al. Evaluation of introduction of a delayed cord clamping protocol for premature neonates in a high-volume maternity center. *Obstet Gynecol*. 2017;129(5):835-43.
23. Dicky O, Ehlinger V, Guyard-Boileau B, Assouline C, et al. Clampage tardif du cordon ombilical chez les enfants prématurés nés avant 37 semaines d'aménorrhée : étude observationnelle prospective. *Arch Pediatr*. 2017;24(2):118-25.
24. Committee Opinion No. 684 Summary: Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):232-3.
25. Boere I, Roest AA, Wallace E, Ten Harkel AD, et al. Umbilical blood flow patterns directly after birth before delayed cord clamping. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(2):F121-5.
26. Mercer JS, Erickson-Owens DA, Vohr BR, Tucker RJ, et al. Effects of placental transfusion on neonatal and 18 month outcomes in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2016;168:50-5.e1.
27. Nevill E, Meyer MP. Effect of delayed cord clamping (DCC) on breathing and transition at birth in very preterm infants. *Early Hum Dev*. 2015;91(7):407-11.
28. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, et al. Australian Placental Transfusion Study Collaborative Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2445-55.
29. Chiruvolu A, Qin H, Nguyen ET, Inzer RW. The effect of delayed cord clamping on moderate and early late-preterm infants. *Am J Perinatol*. 2018;35(3):286-91.
30. Fenton C, McNinch NL, Bieda A, Dowling D, et al. Clinical outcomes in preterm infants following institution of a delayed umbilical cord clamping practice change. *Adv Neonatal Care*. 2018;18(3):223-31.
31. Garabedian C, Rakza T, Drumez E, Poleszczuk M, et al. Benefits of delayed cord clamping in red blood cell alloimmunization. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153236.
32. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a

- systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):1-18.
33. Duley L, Dorling J, Pushpa-Rajah A, Oddie S, et al. Randomised trial of cord clamping and initial stabilisation at very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(1):F6-14.
  34. Qian Y, Ying X, Wang P, Lu Z, et al. Early versus delayed umbilical cord clamping on maternal and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(3):531-43.
  35. Katheria AC, Rich WD, Bava S, Lakshminrusimha S. Placental Transfusion for Asphyxiated Infants. *Front Pediatr.* 2019;7:473.
  36. Das B, Sundaram V, Kumar P, Mordi WT, et al. Effect of placental transfusion on iron stores in moderately preterm neonates of 30-33 weeks gestation. *Indian J Pediatr.* 2018;85(3):172-8.
  37. Chopra A, Thakur A, Garg P, Kler N, et al. Early versus delayed cord clamping in small for gestational age infants and iron stores at 3 months of age-a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):234.
  38. Andersson O, Hellstrom-Westas L, Domellof M. Elective caesarean: does delay in cord clamping for 30 s ensure sufficient iron stores at 4 months of age? A historical cohort control study. *BMJ Open.* 2016;6(11):e012995.
  39. Gupta R, Ramji S. Effect of delayed cord clamping on iron stores in babies born to anemic mothers: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2002;39(2):130-5.
  40. Kc A, Rana N, Målqvist M, Jarawka Ranneberg L, et al. Effects of Delayed Umbilical Cord Clamping vs Early Clamping on Anemia in Infants at 8 and 12 Months: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171(3):264-70.
  41. Katheria AC, Truong G, Cousins L, Oshiro B, et al. Umbilical cord milking versus delayed cord clamping in preterm infants. *Pediatrics.* 2015;136(1):61-9.
  42. Shirik SK, Manolis SA, Lambers DS, Smith KL. Delayed clamping vs milking of umbilical cord in preterm infants: a randomized controlled. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):482.e1-8.
  43. Katheria A, Reister F, Essers J, Mendler M, et al. Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA.* 2019;322(19):1877-86.
  44. Balasubramanian H, Ananthan A, Jain V, Rao S, et al. Umbilical cord milking in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(6):572-80.
  45. Kluckow M, Hooper SB. Using physiology to guide time to cord clamping. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(4):225-31.
  46. Ceriani Cernadas JM. La transferencia de células madres al recién nacido mediante la trasfusión placentaria a través del clampeo demorado del cordón umbilical. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(6):498-9.
  47. Lawton C, Acosta S, Watson N, Gonzales-Portillo C, et al. Enhancing endogenous stem cells in the newborn via delayed umbilical cord clamping. *Neural Regen Res.* 2015;10(9):1359-62.
  48. Tolosa JN, Park DH, Eve DJ, Klasko SK, et al. Mankind's first natural stem cell transplant. *J Cell Mol Med.* 2010;14(3):488-95.



# Umbilical cord clamping in preterm infants

José M. Ceriani Cernadas, M.D.<sup>a,b,c</sup>

## ABSTRACT

For several years now, the survival of preterm infants has been increasing, which has shifted our concern to preterm infants born before 28 weeks of gestation in particular. The timing of umbilical cord clamping may lead to several disorders, especially when done early (10-15 seconds). In the last two decades, several investigations have shown the considerable benefits of delayed cord clamping (2-3 minutes). Delayed cord clamping has been practiced in obstetrics and neonatal care based on the recommendations made by scientific societies and in systematic reviews, which have provided solid evidence to support this practice in preterm infants. This review describes the most relevant articles from the last years, which strongly support the use of delayed cord clamping versus early cord clamping. In addition, this practice reduces the rate of severe disorders in preterm infants.

**Key words:** *clamping, umbilical cord, placental circulation, premature infant.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e315>

**To cite:** Ceriani Cernadas JM. Umbilical cord clamping in preterm infants. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(4):e315-e321.

- a. Council of Publications and Library, Argentine Society of Pediatrics.
- b. Patient Safety Committee, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- c. Honorary Head of the Department of Neonatology, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

### E-mail address:

José M. Ceriani Cernadas,  
M.D.:  
jose.ceriani@  
hospitalitaliano.org.ar

### Funding:

None.

### Conflict of interest:

None.

Received: 9-7-2020

Accepted: 12-10-2020

For centuries now, the timing of umbilical cord clamping has been taken into consideration. Until after the end of the Second World War, births used to take place at home, and the umbilical cord was cut when it stopped pulsating. Some families did not perform cord clamping, and it came out with the placenta. For thousands of centuries, human beings have maintained the pulsation of the umbilical cord, which has been confirmed for *Homo sapiens*. This also happens in mammals, which are very similar to human beings.

In the first years of the 21<sup>st</sup> century, the frequency of delayed cord clamping has been increasing. This was due to scientific studies conducted in newborn infants.<sup>1-11</sup> Most countries started implementing this practice and observed that neonates

with delayed clamping had a better long-term course.<sup>2</sup>

At the beginning, some studies related to the timing of cord clamping were conducted in a few preterm newborn infants. A pilot study recruited 32 preterm infants born between 24 and 32 weeks, whose cord clamping had been done at 5 to 10 seconds versus 30 to 45 seconds. Its results showed that the delayed cord clamping group had a higher blood pressure and oxygen use was not required.<sup>12</sup>

Other studies included preterm infants born before 37 weeks of gestation, with most of them being born between 34 and 36 weeks, and the result of cord clamping was similar to that of infants born at term.

The evolution of cord clamping improved with the 2007 Cochrane systematic review, which included 7 studies involving 297 preterm infants out of the 16 identified studies. The main objective assessed the timing of placental transfusion, according to the timing of cord clamping. The outcome measures were transfusion, anemia, and intraventricular hemorrhage, with a significantly lower incidence observed among neonates with clamping at 30 to 120 seconds.<sup>13</sup>

After this systematic review, other clinical studies related to delayed clamping, which assessed placental transfusion, were published. One of them found that an increase in red blood cells prevented anemia, a very common disorder. It resulted from the frequent blood sampling in the neonatal intensive care unit (NICU). Most preterm infants born before 32 weeks usually receive several blood transfusions. In addition, anemia affects the course of respiratory diseases (in particular, bronchopulmonary dysplasia) and

bacterial infections due to blood transfusions.<sup>4-16</sup>

Another Cochrane review from June 2012 added 15 studies.<sup>17</sup> It included a study that revealed better outcomes with delayed clamping versus immediate clamping. With delayed clamping, preterm infants required less blood transfusions due to anemia (7 trials, 392 preterm infants). In addition, they had a decreased incidence of intraventricular hemorrhage (10 trials, 539 neonates) and necrotizing enterocolitis (5 trials, 241 neonates).<sup>18,19</sup>

Another study assessed the relation of immediate and delayed clamping in preterm infants born at  $\leq 32$  weeks of gestational age. Its results revealed that a delayed clamping was associated with a significant reduction in intraventricular hemorrhage and early transfusions.<sup>20</sup>

Several studies assessed the outcomes of delayed cord clamping and found neonatal benefits, such as improved transitional circulation, better establishment of red blood cell volume, decreased need for blood transfusion, and lower incidence of necrotizing enterocolitis and intraventricular hemorrhage. Bilirubin levels were higher among preterm infants with delayed clamping, without statistically significant differences in phototherapy between both groups. No differences were observed between both groups in relation to other outcomes, including neonatal death, severe intraventricular hemorrhage (grades 3-4), and periventricular leukomalacia. These studies concluded that placental transfusion with delayed clamping improved blood pressure, reduced blood transfusions, and decreased the risk of intraventricular hemorrhage and necrotizing enterocolitis.<sup>21-23</sup>

Both Cochrane reviews, from 2007 and 2012, contributed greatly to broaden knowledge of the effects of cord clamping timing in preterm infants. Results pointed out the benefits of delayed clamping, particularly in physiological placental transfusion. None of the studies assessed in published reviews found adverse events that could be attributed to delayed clamping. This is extremely important in the field of medicine, where all practices should be proven to be safe before being used and implemented.

The greatest challenge in the last years was to know what happened with cord clamping timing in extremely preterm infants. It was observed that blood transfer after the first minute contributed to an improved resuscitation in preterm infants with

a very low Apgar score at birth. These aspects are important given that extremely preterm infants have a higher morbidity and mortality in their first year of life and frequently suffer from neurodevelopmental sequelae, which persist in the long term and may last for life.

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) has issued recommendations on the timing of cord clamping. The ACOG pointed out that delayed cord clamping was associated with significant benefits in preterm infants, improved transitional circulation, better establishment of red blood cell volume, decreased need for blood transfusion, and lower incidence of necrotizing enterocolitis and intraventricular hemorrhage. It suggested that clamping may be performed 2-5 minutes after birth, and indicated that blood transfer after the first minute may contribute to an improved resuscitation in preterm infants with low Apgar scores.<sup>24</sup>

Several aspects are present in preterm infants, particularly hypothermia, which may have severe consequences and, therefore, should be avoided in extremely preterm infants. Hypothermia may occur when waiting for delayed cord clamping and during resuscitation. In order to prevent it, it is critical to wrap the preterm infant in a plastic bag immediately after birth without drying them and place a fabric hat on their head. These measures are effective to keep temperature within normal ranges and offer an improved airway access.

Breathing is weak in extremely preterm infants, and it is necessary to apply bag-mask positive pressure ventilation for an adequate recovery. At certain times, endotracheal intubation may be performed in the delivery room, although this is uncommon. In addition, delayed clamping increases placental transfusion and helps arterial and venous umbilical blood flow to produce greater lung expansion by increasing pulmonary vasculature, which favors neonatal recovery.<sup>25,26</sup>

Another study assessed the effect of delayed clamping on breathing, through a transition at birth in preterm infants  $\leq 29$  weeks. There were 62 neonates in the delayed clamping group, and 62, in the immediate clamping group. When comparing them, in the early clamping group, some infants were not able to breathe spontaneously and required intubation ( $p = 0.01$ ); there was a higher frequency of chronic lung disease ( $p = 0.02$ ) and severe intraventricular hemorrhage ( $p = 0.02$ ).<sup>27</sup>

A study conducted in Australia found no significant differences between early and delayed clamping, except for mortality, which was significantly higher among neonates with early clamping.<sup>28</sup> Another study assessed the clinical consequences of delayed clamping in moderate and late preterm infants. Its results indicated that hematocrit levels at birth were significantly higher in delayed clamping compared with early clamping. In addition, fewer preterm infants with delayed clamping were admitted to the NICU compared with the early clamping cohort ( $p = 0.04$ ). The incidence of respiratory distress syndrome was significantly lower in the delayed clamping group compared with the early clamping cohort ( $p = 0.002$ ).<sup>29</sup>

Another study compared preterm infants with delayed clamping and immediate clamping. Its results showed a decrease in intraventricular hemorrhage and an adequate axillary temperature, which was significantly higher in preterm infants with delayed clamping. There were no differences in 1- and 5-minute Apgar scores, 24-hour bilirubin levels, and hematocrit levels.<sup>30</sup>

Another study showed that delayed clamping made it easier to detect red blood cell alloimmunization, which resulted from the immune hemolytic disease of the newborn, responsible for neonatal anemia and jaundice. Two groups were compared: one with early clamping during the first period of the study (January 2001-June 2009) and one with delayed clamping (June 2009-December 2014). The primary outcome was the need of blood transfusion after birth. Hemoglobin at birth was significantly higher in the delayed clamping group ( $p = 0.0003$ ), which did not have anemia at birth ( $p = 0.004$ ). Moreover, delayed cord clamping showed a considerable improvement in hemoglobin levels, reducing the risk for red blood cell alloimmunization, with a better hemoglobin rate and less need for transfusions.<sup>31</sup>

An appropriate systematic review and meta-analysis detected 18 randomized controlled trials and compared delayed and early cord clamping in 2834 preterm infants. Delayed clamping significantly reduced mortality, which was similar in preterm infants born  $\leq 28$  weeks of gestation.<sup>32</sup>

Another study assessed differences between clamping within the first seconds and delayed clamping. It was conducted at 8 tertiary maternity units from the United Kingdom. A total of 276 preterm infants born before 32 weeks were included. The study found superior evidence for

clamping at 2 minutes, with improved outcomes.<sup>33</sup>

Another study identified data on the effects of umbilical cord interventions among mothers undergoing C-section. There were no significant differences in mortality; however, severe intraventricular hemorrhage was significantly higher in the early cord clamping group. The interaction analysis between gestational age and treatment group was significant for severe intraventricular hemorrhage ( $p = 0.003$ ).<sup>34</sup>

In asphyxiated newborn infants, it is critical that placental transfusion leads to a quick recovery, which could be observed in a study in preterm and term neonates. Those with early clamping suffered from heart conditions and had very low oxygen saturation levels; they therefore required more oxygen in the first 5 minutes of life. Compared to that result, delayed clamping demonstrated improvements in systemic and brain perfusion, suggesting neuroprotective benefits. There was also an improvement in heart rate, blood pressure, cerebral oxygenation, increased hemoglobin levels, and prediction of anemia.<sup>35</sup>

There is another common condition in preterm infants due to low iron stores, and this occurs more frequently among those with immediate cord clamping. However, increased iron levels were associated with delayed clamping, and iron stores increased with a greater placental transfusion. Several studies published in recent years have shown evidence of iron stores in preterm infants.

One of them estimated the effect of placental transfusion in 2 groups: early clamping (10 seconds) versus delayed clamping (60 seconds) in preterm infants of 30 to 33 weeks. According to its results, median serum ferritin was significantly higher in the placental transfusion group with delayed clamping.<sup>36</sup>

Others detected the incidence of anemia at 3 months of age, which was significantly lower in the placental transfusion group with delayed clamping, according to the results.<sup>37</sup> Another study, conducted in infants born after elective C-section, found that those with delayed clamping had higher iron stores at 4 months of age compared with the early clamping group.<sup>38</sup>

Another research assessed the effects of cord clamping on iron stores of infants born to anemic mothers at 3 months of age. Neonates born to mothers with hemoglobin levels  $< 100$  g/L were randomized at delivery to either immediate cord clamping or delayed cord clamping. According

to the outcome measures, hemoglobin and serum ferritin levels at 3 months were significantly higher in the delayed clamping group. In addition, the odds for anemia (< 100 g/L) at 3 months were 7.7 times higher in the early clamping group compared to the delayed clamping group.<sup>39</sup>

In another study, the objective was to analyze, in a high-risk population, the effects of delayed cord clamping versus early cord clamping, and hemoglobin and ferritin levels at 8 and 12 months of age. According to its results in 540 infants, those undergoing delayed clamping had higher levels of hemoglobin, reducing the prevalence of anemia at 8 and 12 months of age. This resulted in major positive effects on infants' health and development.<sup>40</sup> Based on these interesting studies, it is possible to conclude that physiologically low iron stores in extremely preterm infants may be compensated.

Several studies published in recent years estimated the relation between umbilical cord milking and usual delayed and early clamping. The results of a study pointed out that umbilical cord milking offered advantages with delayed clamping.<sup>41</sup> However, another study, with a higher number of preterm infants, found no statistically significant differences in outcomes between the cord milking and delayed clamping groups, in relation to placental transfusions, necrotizing enterocolitis, and intraventricular hemorrhage.<sup>42</sup>

A non-inferiority, randomized clinical trial determined whether there was a difference in the rates of death or severe intraventricular hemorrhage among preterm infants who received placental transfusion with umbilical cord milking versus delayed umbilical cord clamping. Preterm infants born at 23-31 weeks of gestation from 9 university medical centers in 4 countries were recruited between June 2017 and September 2018. The primary outcome was a composite of death or severe intraventricular hemorrhage to determine non-inferiority of umbilical cord milking. No differences were observed in relation to mortality, but severe intraventricular hemorrhage was significantly more common with umbilical cord milking compared to delayed clamping.<sup>43</sup>

A systematic review and meta-analysis was published in 2020, which addressed extremely interesting aspects by increasing placental transfusion as a transfer of blood from the placenta to the newborn infant. A total of 19 studies were included (2014 preterm infants).

Five of them (n = 922) compared umbilical cord milking with delayed clamping, and the remaining 14 (n = 1092) compared umbilical cord milking with immediate clamping. Umbilical cord milking significantly increased the risk for intraventricular hemorrhage compared to delayed clamping. When compared to immediate clamping, cord milking reduced the need for red blood cell transfusions but did not result in improved clinical outcomes. It was concluded that cord milking could not be considered a placental transfusion strategy in preterm neonates based on the currently available evidence.<sup>44</sup>

### **Physiological aspects related to umbilical cord clamping in preterm infants**

The benefits of delayed clamping result from physiological mechanisms; they are therefore not considered a treatment, since this practice respects natural aspects. Such benefits are the product of allowing the neonate to receive the blood volume that ought to have been in the child. Placental transfusion is an inevitable physiological consequence in the first minutes of life, during the redistribution of blood between the placenta and the neonate.<sup>45,46</sup> Nature has determined that that blood volume belonged to the newborn infant; so, why deprive them of receiving it?

It is necessary to know that, when fetal distress occurs in advanced stages of labor, less blood is transferred to the fetus in the second stage of labor, making it critical at birth to perform delayed cord clamping and allow the neonate to receive placental blood and recover. As mentioned above, for many years, immediate umbilical cord clamping was the standard of care. Such completely inadequate and arbitrary practice did not take into consideration that the physiological rationale of cord clamping was to wait enough time to allow the circulatory transition from the placenta to the newborn infant. In addition, it improved lung aeration and increased pulmonary blood flow, placing them back at the center of circulatory transition.

Some reviews pointed out the significant benefits of hemodynamic actions with delayed clamping, which was considered a physiological protective effect. Several studies also found that the timing of cord clamping was related to the moment of the first breath, together with other mechanisms.

In 1999, through a UNICEF initiative, a study was conducted in 31 maternity centers across Argentina in order to establish the moment when umbilical cord clamping occurred. The



exact timing of clamping was determined using a stopwatch in 3738 births. The median clamping timing was 35 seconds in the overall population. Based on these data, several measures were taken to promote delayed clamping in Argentina.

Another important topic related to physiology is that of stem cells, which have multiple roles and are involved in maturation aspects, anti-inflammatory action in the central nervous system, and the reduction of disorders or diseases<sup>47</sup> (Table 1). Moreover, since it was known that umbilical cord blood contains various hematopoietic stem cells, endothelial cell precursors in the mesenchyme, and multipotent lineage stem cells, the merit of delayed cord clamping has been determined. An important benefit of said delay is related to a higher number of stem cells in the umbilical cord blood, particularly in preterm infants born before 28 weeks.

It can be highlighted that, with the delay of cord clamping, the importance of placental transfusion in containing blood together with the stem cells entering the neonate can be noted. This allows for an extremely higher transfer of stem cells, in particular when the delay ranges from 60 to 120 seconds after birth (Table 2).

TABLE 1. Stem cell action in several neonatal disorders<sup>48</sup>

Confirmed benefits	
•	Respiratory distress syndrome
•	Anemia of prematurity
•	Intraventricular hemorrhage
•	Sepsis
•	Periventricular leukomalacia
Benefits not yet confirmed	
•	Chronic lung disease
•	Apnea of prematurity
•	Retinopathy of prematurity
•	Necrotizing enterocolitis
•	Patent ductus arteriosus

TABLE 2. Timing of umbilical cord clamping and stem cells<sup>47</sup>

	Clamping timing (seconds)	Blood volume (mL)	Hematopoietic stem cells received by neonates
Early clamping	5	0	0
Delayed clamping	180	75-80	1100-45 000

Not long ago, mankind's first stem cell transfer and nature's first stem cell transplant were observed, which were published in 2010.<sup>48</sup> This was possible because, at birth, the placenta and the umbilical cord started contracting and pumping blood toward the newborn.

Those who still perform early clamping are not aware of the physiology of transition at birth, and end up curtailing stem cell transplant and depriving infants of additional stem cells. The actions of stem cells are extremely important: they play a role in multiple risk situations and their beneficial effects persist until older ages and even in adulthood. In addition, the rationale behind their physiological mechanisms is gaining more and more attention as it leads to an increase in the number of cells.

## REFERENCES

1. Van Rheenen P, Brabin BJ. Late umbilical cord-clamping as an intervention for reducing iron deficiency anaemia in term infants in developing and industrialised countries: a systematic review. *Ann Trop Paediatr.* 2004; 24 (1):3-16.
2. Philip AG, Saigal S. When Should We Clamp the Umbilical Cord? *Neo Reviews.* 2004; 5(4):e142-54.
3. Van Rheenen P, Gruschke S, Brabin BJ. Delayed umbilical cord clamping for reducing anaemia in LBW infants implications for developing countries. *Ann Trop Paediatr.* 2006; 26(3):157-67.
4. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2):CD004074.
5. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, Eguia-Liz CR, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367(9527):1997-2004.
6. Levy T, Blickstein I. Timing of cord clamping revisited. *J Perinat Med.* 2006; 34(4):293-7.
7. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otaño L, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2006; 117(4):e779-86.
8. Hutton EK, Hassan ES. Late vs Early Clamping of the Umbilical Cord in Full-term Neonates Systematic Review and Meta- analysis of Controlled Trials. *JAMA.* 2007; 297(11):1241-52.
9. Van Rheenen P, De Moor L, Eschbach S, De Grooth H, et al. Delayed cord clamping and haemoglobin levels in infancy: a randomised controlled trial in term babies. *Trop Med Int Health.* 2007; 12(5):603-16.

10. Raju TN. Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25(2):180-7.
11. Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, Domellöf M. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial. *BMJ*. 2011; 343:d7157.
12. Mercer JS, McGrath MM, Hensman A, Silver H, et al. Immediate and delayed cord clamping in infants born between 24 and 32 weeks: a pilot randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2003; 23(6):446-72.
13. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (4):CD003248.
14. Ceriani Cernadas JM, Durán P. Commentary, Cochrane review: early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. WHO Reproductive Health Library. 2006. [Accessed on: October 19<sup>th</sup>, 2016]. Available at: [http://apps.who.int/rhl/pregnancy\\_childbirth/childbirth/3rd\\_stage/jccom/en](http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/childbirth/3rd_stage/jccom/en).
15. Oh W, Fanaroff AA, Carlo WA, Donovan EF, et al. Effects of delayed cord clamping in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2011; 31(Suppl 1):S68-71.
16. Kaempf JW, Tomlinson MW, Kaempf AJ, Wu Y, et al. Delayed umbilical cord clamping in premature neonates. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(2 Pt 1):325-30.
17. Rabe H, Díaz-Rosselló JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (8):CD003248.
18. Elimian A, Goodman J, Escobedo M, Nightingale L, et al. Immediate compared with delayed cord clamping in the preterm neonate: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(6):1075-9.
19. Jelin AC, Zlatnik MG, Kuppermann M, Gregorich SE, et al. Clamp late and maintain perfusion (CLAMP) policy: delayed cord clamping in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(11):1705-9.
20. Chiruvolu A, Tolia VN, Qin H, Stone GL, et al. Effect of delayed cord clamping on very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(5):676.e1-7.
21. Salae R, Tanprasertkul C, Somprasit C, Bhamarapavatana K, et al. Efficacy of delayed versus immediate cord clamping in late preterm newborns following normal labor: a randomized control trial. *J Med Assoc Thai*. 2016; (Suppl 4):S159-65.
22. Liu LY, Feinglass JM, Khan JY, Gerber SE, et al. Evaluation of introduction of a delayed cord clamping protocol for premature neonates in a high-volume maternity center. *Obstet Gynecol*. 2017; 129(5):835-43.
23. Dicky O, Ehlinger V, Guyard-Boileau B, Assouline C, et al. Clapage tardif du cordon ombilical chez les enfants prématurés nés avant 37 semaines d'aménorrhée: étude observationnelle prospective. *Arch Pediatr*. 2017; 24(2):118-25.
24. Committee Opinion No. 684 Summary: Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth. *Obstet Gynecol*. 2017; 129(1):232-3.
25. Boere I, Roest AA, Wallace E, Ten Harkel AD, et al. Umbilical blood flow patterns directly after birth before delayed cord clamping. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100(2):F121-5.
26. Mercer JS, Erickson-Owens DA, Vohr BR, Tucker RJ, et al. Effects of placental transfusion on neonatal and 18 month outcomes in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2016; 168:50-5.e1.
27. Neville E, Meyer MP. Effect of delayed cord clamping (DCC) on breathing and transition at birth in very preterm infants. *Early Hum Dev*. 2015; 91(7):407-11.
28. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, et al. Australian Placental Transfusion Study Collaborative Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. *N Engl J Med*. 2017; 377(25):2445-55.
29. Chiruvolu A, Qin H, Nguyen ET, Inzer RW. The effect of delayed cord clamping on moderate and early late-preterm infants. *Am J Perinatol*. 2018; 35(3):286-91.
30. Fenton C, McNinch NL, Bieda A, Dowling D, et al. Clinical outcomes in preterm infants following institution of a delayed umbilical cord clamping practice change. *Adv Neonatal Care*. 2018; 18(3):223-31.
31. Garabedian C, Rakza T, Drumez E, Poleszczuk M, et al. Benefits of delayed cord clamping in red blood cell alloimmunization. *Pediatrics*. 2016; 137(3):e20153236.
32. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218(1):1-18.
33. Duley L, Dorling J, Pushpa-Rajah A, Oddie S, et al. Randomised trial of cord clamping and initial stabilization at very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018; 103(1):F6-14.
34. Qian Y, Ying X, Wang P, Lu Z, et al. Early versus delayed umbilical cord clamping on maternal and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(3):531-43.
35. Katheria AC, Rich WD, Bava S, Lakshminrusimha S. Placental Transfusion for Asphyxiated Infants. *Front Pediatr*. 2019; 7:473.
36. Das B, Sundaram V, Kumar P, Mordi WT, et al. Effect of placental transfusion on iron stores in moderately preterm neonates of 30-33 weeks gestation. *Indian J Pediatr*. 2018; 85(3):172-8.
37. Chopra A, Thakur A, Garg P, Kler N, et al. Early versus delayed cord clamping in small for gestational age infants and iron stores at 3 months of age—a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2018; 18(1):234.
38. Andersson O, Hellstrom-Westas L, Domellof M. Elective caesarean: does delay in cord clamping for 30 s ensure sufficient iron stores at 4 months of age? A historical cohort control study. *BMJ Open*. 2016; 6(11):e012995.
39. Gupta R, Ramji S. Effect of delayed cord clamping on iron stores in babies born to anemic mothers: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2002; 39(2):130-5.
40. Kc A, Rana N, Mälqvist M, Jarawka Ranneberg L, et al. Effects of Delayed Umbilical Cord Clamping vs Early Clamping on Anemia in Infants at 8 and 12 Months: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(3):264-70.
41. Katheria AC, Truong G, Cousins L, Oshiro B, et al. Umbilical cord milking versus delayed cord clamping in preterm infants. *Pediatrics*. 2015; 136(1):61-9.
42. Shirk SK, Manolis SA, Lambers DS, Smith KL. Delayed clamping vs milking of umbilical cord in preterm infants: a randomized controlled. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 220(5):482. e1-8.
43. Katheria A, Reister F, Essers J, Mendler M, et al. Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA*. 2019; 322(19):1877-86.
44. Balasubramanian H, Ananthan A, Jain V, Rao S, et al. Umbilical cord milking in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020; 105(6):572-80.
45. Kluckow M, Hooper SB. Using physiology to guide time to cord clamping. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015; 20(4):225-31.
46. Ceriani Cernadas JM. La transferencia de células madres

- al recién nacido mediante la transfusión placentaria a través del clampeo demorado del cordón umbilical. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114(6):498-9.
47. Lawton C, Acosta S, Watson N, Gonzales-Portillo C, et al. Enhancing endogenous stem cells in the newborn via delayed umbilical cord clamping. *Neural Regen Res.* 2015; 10(9):1359-62.
48. Tolosa JN, Park DH, Eve DJ, Klasko SK, et al. Mankind's first natural stem cell transplant. *J Cell Mol Med.* 2010; 14(3):488-95.

# Pancreatitis recurrente en pediatría: serie de casos

## Recurrent pancreatitis in children: Case series

Dra. Ma. Alejandra Mortarini<sup>a</sup>, Dra. Johana Hincapie Butto<sup>a</sup>, Dra. Sandra Basso<sup>b</sup> y Dra. Ana Rocca<sup>a</sup>

### RESUMEN

La pancreatitis recurrente (PR) ocurre en el 15-36 % de las pancreatitis agudas, en la edad pediátrica. Se realizó un estudio descriptivo y transversal, para determinar la etiología y la evolución en menores de 18 años con diagnóstico de PR entre 2008-2016 en el Hospital Garrahan. Se incluyeron 10 pacientes, el 90 % de sexo femenino. La mediana de edad fue de 11 años. La mediana del número de episodios fue de nueve. La ecografía abdominal y/o la colangiografía mostraron hallazgos patológicos en cuatro pacientes. De los seis pacientes con estudios iniciales normales, tres desarrollaron signos de pancreatitis crónica (PC), uno con estenosis del Wirsung sugestiva de pancreatitis autoinmune. El 40 % de los pacientes tuvo diagnóstico etiológico. En el seguimiento, tres pacientes con pancreatitis idiopática desarrollaron PC. Los factores genéticos podrían jugar un papel en los casos considerados idiopáticos. **Palabras clave:** pancreatitis, pancreatitis crónica, pancreatitis aguda necrosante.

### ABSTRACT

Recurrent pancreatitis (RP) occurs in children between 15-35 % of the cases. To determine the etiology and outcome of RP in children a descriptive, cross-sectional cohort study was conducted in children under 18 years of age with RP seen at Hospital Garrahan between 2008-2016. Of 10 patients with RP, 90 % were girls. Median age of the diagnoses of RP was 11. Median number of episodes was 9. Initial abdominal ultrasonography and/or magnetic resonance cholangiopancreatography were abnormal in four patients. Of six patients with normal studies at onset, three developed signs of chronic pancreatitis (CP) and one stenosis of the duct of Wirsung suggestive of autoimmune pancreatitis. In 40 % of our patients, the etiology was determined. On follow-up, three patients with idiopathic pancreatitis developed CP. Genetic factors may play a role in patients considered to have idiopathic pancreatitis.

**Key words:** Pancreatitis, chronic pancreatitis, acute necrotizing pancreatitis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e322>

**Cómo citar:** Mortarini MA, Hincapie Butto J, Basso S, Rocca A. Pancreatitis recurrente en pediatría: serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e322-e325.

### INTRODUCCIÓN

La pancreatitis recurrente (PR) ocurre en un 15 a 36 % de los niños con pancreatitis aguda.<sup>1</sup> Según el grupo INSPPIRE (*International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In search for a cure*) se define como dos o más episodios distintos de pancreatitis aguda (PA) con resolución completa del dolor (con por lo menos un mes de intervalo) o normalización completa de enzimas pancreáticas antes del diagnóstico del próximo episodio junto con resolución del dolor, independientemente del tiempo transcurrido entre episodios de PA.<sup>2</sup> Las causas pueden ser de origen obstructivo o no obstructivo. Dentro de las primeras se describen el quiste de colédoco, páncreas *divisum*, divertículo duodenal, duplicación duodenal, infección parasitaria y anomalías de la unión pancreatobiliar. Las causas no obstructivas incluyen factores hereditarios, autoinmunes, fibrosis quística (FQ), hiperlipidemia, trauma, medicamentos e hipercalcemia. Si a pesar de la búsqueda exhaustiva no se identifica ninguna causa, se hablará de pancreatitis recurrente idiopática.<sup>3</sup>

En la actualidad, la genética y medicina molecular juegan un papel importante en la búsqueda etiológica de las PR. La importancia de determinar la etiología de la PR radica en evitar el dolor recurrente y, sobre todo, la insuficiencia pancreática irreversible con todas las complicaciones que conlleva.

### POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de cohorte transversal, retrospectivo desde la recolección de datos, en pacientes de 0-18 años del Hospital Garrahan con diagnóstico de PR en el período 2008-2016.

Criterios de inclusión: pacientes menores de 18 años con PR sin diagnóstico etiológico al inicio de la evaluación.

a. Servicio de Gastroenterología, Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

b. Servicio de Páncreas, Hospital Bonorino Udaondo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dra. Ma. Alejandra Mortarini: [alimortarini@gmail.com](mailto:alimortarini@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 8-11-2019

Aceptado: 20-1-2021



Criterios de exclusión: pacientes con malformación de la vía biliar conocida previamente, pancreatitis postraumáticas o infecciosas, diagnóstico previo de fibrosis quística y pancreatitis asociada a enfermedades crónicas graves.

El estudio fue aprobado por el Departamento de Investigación del Hospital.

## RESULTADOS

En el período estudiado ingresaron al centro 10 pacientes con diagnóstico de PR (90 % de sexo femenino). La mediana de edad fue de 11 años, y la mediana de edad del primer episodio fue de 5,5 años (rango 2 a 15). La mediana en relación con el número de episodios fue de 9 (rango 3 a 12).

Solo un paciente tuvo un puntaje Z +2. Un paciente desarrolló PA grave.

En seis de los 10 pacientes encontramos valores de amilasa > 1000 U/L durante el episodio agudo de pancreatitis. Todos los pacientes presentaron anticuerpos negativos para enfermedad celíaca. La determinación de autoanticuerpos automúsculo liso (ASMA) con especificidad actina fue positiva en 7 de 8 pacientes. La IgG4 fue débilmente positiva en 2 de 8 pacientes. Uno perdió seguimiento y la otra paciente, con dosaje de IgG4 levemente superior al valor de corte, no presentaba otros elementos sugestivos de pancreatitis autoinmune (PAI), por lo que no se asumió como tal.

En siete pacientes se realizó el test del sudor (sistema de recolección *Macroduct*<sup>®</sup>) y búsqueda de mutaciones para FQ DF508 y 31 mutaciones más (*Kit Cystic Fibrosis Genotyping Assay Abbott*<sup>®</sup>). Un paciente presentó test del sudor patológico en dos oportunidades y estudio molecular con mutación DF508 heterocigota, con lo que se confirmó el diagnóstico de FQ. Al momento de la evaluación, el paciente presentaba suficiencia pancreática.

Se evaluó la función pancreática exocrina en todos los pacientes, con elastasa y prueba de Van de Kamer en materia fecal. Solo un paciente presentó valores de elastasa <200 µg/g y alteración en la prueba el Van de Kamer, asumida como insuficiencia pancreática exocrina.

En los estudios por imágenes (ecografía abdominal y/o colangiografía) se encontraron hallazgos iniciales patológicos en 4 pacientes. Se observó: 1) malformación de la vía biliar Todani de tipo IVa, 2) páncreas *divisum*, 3) barro biliar y 4) páncreas aumentado de

tamaño. De los 6 pacientes con estudios iniciales normales, 3 desarrollaron signos sugestivos de PC (dilatación del conducto de Wirsung, cambios en el tamaño y contorno irregular del páncreas) en su evolución, uno de ellos con estenosis del Wirsung sugestiva de pancreatitis autoinmune. En ningún caso se observaron calcificaciones.

Dos pacientes presentaron antecedentes de autoinmunidad familiar, como hipotiroidismo y tiroiditis de Hashimoto en familiares de primer grado. Ninguno de los pacientes presentó antecedentes familiares de pancreatitis.

El diagnóstico etiológico se pudo establecer en 4 de los 10 pacientes estudiados, dos de ellos con malformación de la vía biliar de resolución quirúrgica, en un caso se confirmó FQ y otro fue asumido como PAI. Dos de nuestros pacientes perdieron seguimiento durante su evolución.

## DISCUSIÓN

La PR es una enfermedad poco frecuente en pediatría, pero de magnitud creciente en los últimos años. Ocurre en 15-35 % de los niños con PA.<sup>1</sup>

Realizamos una búsqueda retrospectiva de los pacientes ingresados con PA, se encontraron diez pacientes con PR a lo largo de ocho años. Se observó una amplia predominancia del sexo femenino (90 %), que no coincide con lo publicado.<sup>4-5</sup>

La edad de presentación del primer episodio (mediana 5,5 años) fue más baja que la encontrada en la bibliografía.<sup>6</sup>

Dentro de las etiologías probables relacionadas con la PR, se considera que la alteración primaria del metabolismo de los lípidos como la hipertrigliceridemia familiar, la hiperlipidemia de tipos IV y V o secundaria como obesidad y/o diabetes, pueden causar alteraciones pancreáticas. Su papel en la etiología de la PA es motivo de discusión.<sup>7</sup> En nuestra serie, solo un paciente presentó índice de masa corporal elevado y ninguno tuvo alteración del lipidograma. A pesar que en nuestro estudio no encontramos ningún paciente con enfermedad celiaca, esta debe tenerse en cuenta en todo paciente con PR, dado que se trata de una entidad frecuente en nuestra población que, asociada a estados de desnutrición, estenosis papilar y por mecanismos inmunopatogenéticos ya conocidos, contribuyen al desarrollo de PA y PR e, incluso, puede llegar a enmascarar una PAI.<sup>7,8</sup>

La PAI es una causa infrecuente de PR, sobre todo en pediatría.<sup>9</sup> Según el consenso

internacional de 2011, se describen dos tipos de PAI con diferentes formas clínicas, histopatológicas, asociaciones y evolución clínica.<sup>10</sup> La mayoría de los pacientes pediátricos reportados corresponden al tipo 2, que cursa con dosaje normal de IgG4 y es más frecuente en jóvenes.<sup>10</sup> Solicitamos dosaje de IgG4 a los pacientes con PR sin otro diagnóstico etiológico. En 2 pacientes, la determinación fue débilmente positiva sin otros hallazgos de PAI, por lo que se desestimó. Sin embargo, un paciente que presentaba dosaje de IgG4 normal y suficiencia pancreática, finalmente fue asumido como de etiología autoinmune por hallazgos de CRM, antecedentes de autoinmunidad personal y familiar; este caso es motivo de otra publicación.<sup>11</sup>

Es conocida la asociación entre PR y FQ, se han documentado mutaciones leves del gen *CFTR* en pancreatitis crónicas idiopáticas. Las mutaciones graves (clases I a VI) se observan en el 92 % de los casos y suelen asociarse a insuficiencia pancreática exocrina; las formas leves (clases IV-V) suelen cursar con suficiencia pancreática.<sup>12</sup> En la mayor cohorte pediátrica de PR y PC, la frecuencia de las mutaciones del gen *CFTR* fue del 34 % y el 23 %, respectivamente.<sup>13</sup>

Pant y col.,<sup>14</sup> evaluaron a 44 pacientes con PR y sugieren la necesidad de realizar un estudio detallado que incluya resonancia magnética o tomografía del páncreas para evaluar malformaciones anatómicas y mutaciones genéticas que predisponen a PR.

En cuanto a los factores genéticos, las mutaciones más frecuentes involucran los siguientes genes: *PRSS1*, *SPINK1*, *CTR*, el gen *CFTR* y, más recientemente, *CPA1*, *CASR*, *SBDS*, *CLDN2* asociados a un mayor riesgo que la población general de desarrollar PR.<sup>15</sup> Una pérdida de la función (como ocurre en *SPINK1*, *CTRC* o *CFTR*) o una ganancia (*PRSS1*) que puede conducir a una activación prematura de tripsina o a la disminución de la capacidad inhibitoria. La mutación del *PRSS1* está presente en el 80 % de los casos con PC de herencia autosómica dominante. Su mayor implicancia radica en la fuerte asociación con el desarrollo de cáncer de páncreas. Se observa que los pacientes con *SPINK1* tienen mayor riesgo de desarrollar PC.<sup>15</sup> En el futuro, sería deseable determinar la presencia de esta mutación a fin de realizar un seguimiento cercano de los pacientes que son portadores.

En nuestra casuística de PR, se llegó al diagnóstico etiológico en el 40 % de los casos.

Las condiciones halladas fueron malformaciones de la vía biliar, fibrosis quística y pancreatitis autoinmune. Como limitante de nuestro estudio, se evaluaron solo mutaciones del gen *CFTR*.

En el seguimiento, 3 pacientes con pancreatitis idiopática presentaron estudios por imágenes con hallazgos compatibles con PC. Esto coincide con los hallazgos de Schwarzenberg y col.,<sup>5</sup> que consistieron en anomalías ductales y atrofia pancreática sin calcificaciones.

Por ser un estudio retrospectivo no todos los pacientes se abordaron con el mismo protocolo. Creemos que sería apropiado elaborar un protocolo estandarizado para el abordaje y seguimiento para disminuir las recurrencias de PA, minimizar el deterioro de la función pancreática, mejorar la calidad de vida y detectar de manera temprana las complicaciones como consecuencia de un proceso inflamatorio recurrente o crónico.

La PR es infrecuente en pediatría, aunque su incidencia se encuentra en aumento. No siempre es posible hallar su causa, se recomienda la búsqueda exhaustiva para evitar la progresión a daños crónicos del páncreas y su funcionalidad. ■

## REFERENCIAS

1. Sathiyasekaran M, Biradar V, Ramaswamy G, Srinivas S, et al. Pancreatitis in Children. *Indian J Pediatr.* 2016; 83(12-13):1459-72.
2. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, Barth B, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 5(3):261-5.
3. Hidalgo Arzola OA. Pancreatitis aguda recurrente en niños. *VITAE.* 2007;(31). Disponible en: <http://www.bioline.org.br/pdf/va07014>
4. Uc A, Yen E, Wilschanski M, Werlin S, et al. Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Report From INSPPIRE Consortium. *Gastroenterology.* 2014; 146 (5 Supp 1):S4.
5. Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, Ahuja M, et al. Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden. *J Pediatr.* 2015; 166(4):890-6.e1.
6. Lucidi V, Alghisi F, Dall'Oglio L, D'Apice M, et al. The etiology of acute recurrent pancreatitis in children: a challenge for pediatricians. *Pancreas.* 2011; 40(4):517-21.
7. Wejnarska K, Kolodziejczyk E, Wertheim-Tysarowska K, Dadalski M, et al. The etiology and clinical course of chronic pancreatitis in children with the early-onset of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63(6):665-70.
8. Patel BJ, Cantor M, Retrosi G, Gheorghe R, et al. Autoimmune Pancreatitis Masquerading as Celiac Disease. *Pancreas.* 2019; 48(6):e53-4.
9. Pagliari D, Cianci R, Rigante D. The challenge of autoimmune pancreatitis: a portrayal from the pediatric perspective. *Pancreas.* 2019; 48(5):605-12.
10. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011; 40(3):352-8.

11. Mortarini A, Hincapie J, Rocca A. Pancreatitis autoinmune en pediatría. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr*. [en prensa].
12. Baldwin C, Zerofsky M, Sathe M, Troendle D, et al. Acute recurrent and chronic pancreatitis as initial manifestations of cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator–related disorders. *Pancreas*. 2019; 48(7):888-93.
13. Kumar S, Ooi C, Werlin S, Abu-El-Hajja M, et al. Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: lessons from INSPPIRE. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(6):562-9.
14. Pant C, Sferra TJ, Lee BR, Cocjin J, et al. Acute recurrent pancreatitis in children: a study from the Pediatric Health Information System. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(3):450-2.
15. Abu-El-Hajja M, Valencia CA, Hornung L, Youssef N, et al. Genetic variants in acute, acute recurrent and chronic pancreatitis affect the progression of disease in children. *Pancreatology*. 2019; 19(4):535-40.

# Pseudomicroangiopatía trombótica por deficiencia de vitamina B12 en un lactante

## *Pseudo-thrombotic microangiopathy due to vitamin B12 deficiency in an infant*

Dra. Carolina Bullor<sup>a</sup>, Dra. Daniela Martínez Deocare<sup>a</sup>, Dra. Brenda Rodríguez<sup>a</sup>, Dra. Paula Y. Zuzel<sup>a</sup>, Dra. Johanna Aliano<sup>a</sup>, Dra. Paula Marqués Burgos<sup>a</sup>, Dr. Ignacio Nuñez<sup>a</sup> y Dr. Estanislao Díaz Pumará<sup>a</sup>

### RESUMEN

La pseudomicroangiopatía trombótica o síndrome de Moschcowitz es una manifestación infrecuente del déficit de vitamina B12. Se caracteriza por anemia hemolítica con características microangiopáticas, reticulocitos e índices hematimétricos normales o con ligera megaloblastosis, asociados a manifestaciones neurológicas.

La vitamina B12 está presente en alimentos proteicos de origen animal. La lactancia materna es una fuente adecuada para los niños cuando los niveles maternos son normales.

Se presenta a una paciente de 16 meses que se internó por anemia hemolítica con requerimiento transfusional, plaquetopenia, mal progreso ponderoestatural y retraso neuromadurativo. Durante su internación se arribó al diagnóstico de pseudomicroangiopatía trombótica secundaria a déficit de vitamina B12.

**Palabras clave:** anemia hemolítica, microangiopatías trombóticas, deficiencia de vitamina B12.

### ABSTRACT

Pseudo-thrombotic microangiopathy, or Moschcowitz syndrome, is a rare manifestation of vitamin B12 deficiency. It is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, reticulocytes, and hematimetric indices that can be normal or that might present a mild megaloblastosis, and which are associated with neurological manifestations.

Vitamin B12 can be found in animal-based protein foods. Breastfeeding is an adequate source of this vitamin for children, when maternal serum levels are normal.

The case of a 16-month-old infant is presented. She was admitted for hemolytic anemia with transfusion requirement, thrombocytopenia, failure to thrive and developmental delay. During her hospitalization, she was diagnosed with pseudo-thrombotic microangiopathy caused by vitamin B12 deficiency.

**Key words:** hemolytic anemia, thrombotic microangiopathies, vitamin B12 deficiency.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e326>

a. Unidad 6 de Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Ignacio Nuñez: ignacio\_25@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-6-2020

Aceptado: 21-1-2021

**Cómo citar:** Bullor C, Martínez Deocare D, Rodríguez B, Zuzel PY, et al. Pseudomicroangiopatía trombótica por deficiencia de vitamina B12 en un lactante. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e326-e329.

### INTRODUCCIÓN

La vitamina B12 se encuentra en alimentos de origen animal y en la leche humana, que es una fuente adecuada con niveles maternos normales. Esta vitamina cumple un papel esencial en la síntesis de ADN, por lo que su déficit afecta órganos de alto recambio celular como la médula ósea y el sistema nervioso central.<sup>1,2</sup> Se manifiesta típicamente con anemia megaloblástica y polineuropatía. Aproximadamente el 10 % de los pacientes tiene manifestaciones hematológicas: pancitopenia sintomática (5 %), anemia grave (2,5 %), anemia hemolítica (1,5 %) y pseudomicroangiopatía trombótica (2,5 %),<sup>3</sup> esta última conocida como síndrome de Moschcowitz y de mecanismo fisiopatológico poco claro.<sup>4-6</sup>

### CASO CLÍNICO

Niña de 16 meses, derivada por su pediatra por mal progreso ponderoestatural. Nació de término, con peso adecuado de 3490 g (percentil 50-75), talla de 48 cm (percentil 25) y perímetro cefálico de 36 cm (percentil 90). Estudios perinatólogicos normales. Madre de 40 años con hipotiroidismo adecuadamente tratado; padre de 47 años, sano. Ambos llevaban una dieta sin restricciones.

La paciente recibió lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses, con un peso a esa edad de 6600 g (percentil 25), una talla de 67 cm (percentil 75) y un perímetro cefálico de 43 cm (percentil 75). Luego de rechazar la incorporación de alimentos semisólidos, continuó alimentándose a base de leche materna, con falla de medro progresiva.

Su desarrollo neuromadurativo fue adecuado hasta el año de vida; a partir de ese momento, presentó dificultad para adquirir nuevas pautas, a predominio de áreas motora gruesa (sedestación solo con apoyo) y lenguaje (silabeo).

Al examen físico, se observó palidez cutáneo-



mucosa generalizada, cabello ralo y apatía. Estaba taquicárdica y normotensa. Presentaba un peso de 8250 g (percentil 3-10), talla de 73 cm (percentil <3, puntaje Z -2,01) y perímetro cefálico de 45 cm (percentil 25). Sobre la base de estos hallazgos, se realizó hemograma que evidenció anemia hemolítica: hemoglobina (Hb) 4,8 g/dl; volumen corpuscular medio 91 fl; hemoglobina corpuscular media 30,7 pg; concentración de hemoglobina corpuscular media 33,6 g/dl; amplitud de distribución eritrocitaria 48,1 %; reticulocitos 5,4 %; bilirrubina total (BT) 1,59 mg/dl a predominio de la fracción indirecta (1,16 mg/dl); enzima láctico deshidrogenasa (LDH) 3709 U/l; y plaquetopenia de 109 000/mm<sup>3</sup>. La función renal y el resto del hepatograma fueron normales. Se decidió su internación por requerimiento transfusional.

FIGURA 1. Frotis de sangre periférica donde se observa anisocitosis, con predominio de macrocitos, microcitos y abundantes esquistocitos

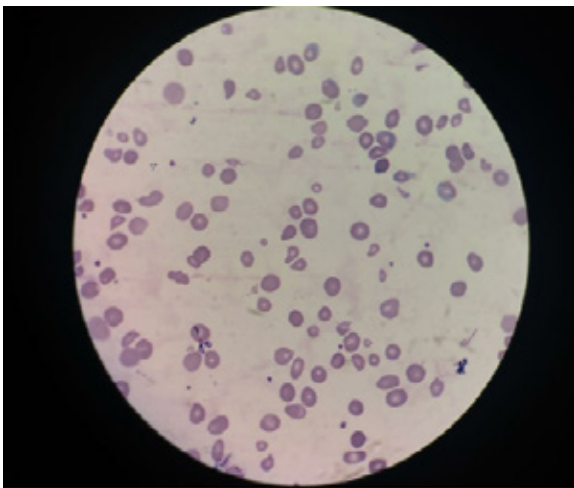
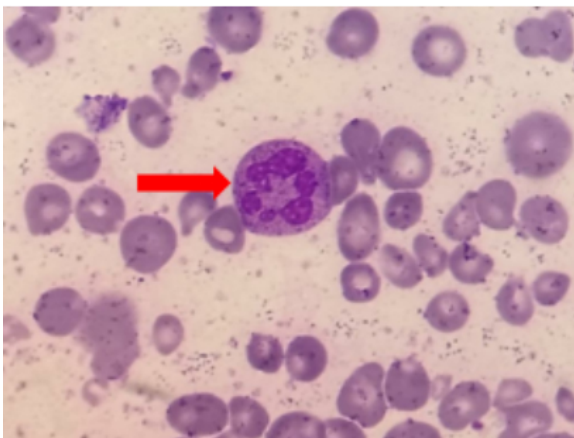


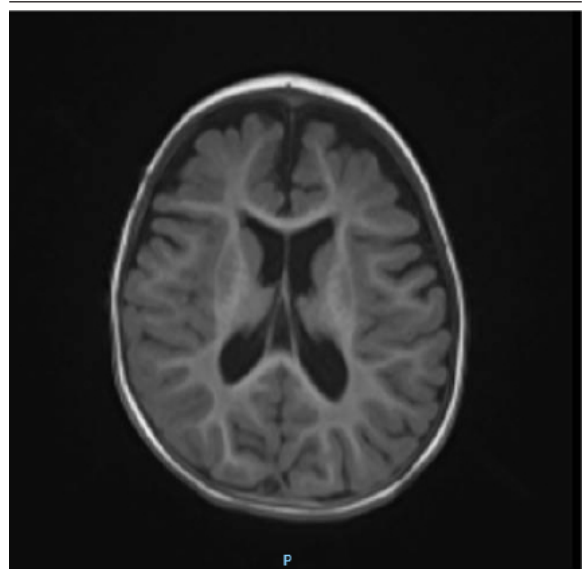
FIGURA 2. Frotis de sangre periférica donde se observa granulocito con núcleo hipersegmentado



Para excluir causas inmunológicas e infecciosas de hemólisis se realizó prueba de Coombs directa y serologías para los virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B, Epstein-Barr, citomegalovirus y parvovirus, todas con resultado negativo. El frotis de sangre periférica reveló parámetros de microangiopatía y megaloblastosis, con anisocitosis, macrocitos, microcitos, abundantes esquistocitos y granulocitos con núcleos hipersegmentados (Figuras 1 y 2). La presencia de anemia hemolítica, plaquetopenia, esquistocitos en el frotis y prueba de Coombs negativa confirmaron el mecanismo microangiopático de este proceso. Se excluyeron los diagnósticos de síndrome urémico hemolítico (SUH) y púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) por no presentar antecedentes clínicos (diarrea, afectación renal o compromiso neurológico agudo) ni de laboratorio compatibles. La presencia de megaloblastosis, granulocitos hipersegmentados y el retraso neuromadurativo motivó la solicitud de dosaje de vitamina B12, que resultó disminuido: menor de 82 pg/ml (valor normal: >200 pg/ml). El dosaje de ácido fólico, perfil de hierro y homocisteína en orina fueron normales.

Por presentar retraso neuromadurativo, se realizó resonancia magnética de cerebro, en la que se observó una atrofia cerebral frontal leve (Figura 3).

FIGURA 3. RMN de cerebro con atrofia cerebral leve a predominio frontal



Se arribó al diagnóstico de pseudomicroangiopatía trombótica relacionada con déficit de vitamina B12, entidad conocida como síndrome de Moschcowitz. Se constató hemograma materno normal y déficit de vitamina B12.

La paciente recibió tratamiento con vitamina B12, 100 mg/día por vía intramuscular durante 7 días y luego con frecuencia semanal, junto con un plan nutricional de incorporación de semisólidos, con alimentos proteicos de origen animal, de densidad calórica adecuada, y disminución de la lactancia materna. Se informó a la madre sobre el déficit vitamínico, se indicó control clínico y estudio de posibles causas.

La niña egresó al noveno día de internación, con mejora del hemograma (Hb: 9,3 mg/dl y recuento plaquetario: 407 000/mm<sup>3</sup>), sin evidencia de hemólisis (LDH: 1722 U/l y BT: 0,93 mg/dl), con aumento de peso e incorporación de algunos alimentos semisólidos. Continuó seguimiento por los servicios de Pediatría, Hematología y Neurología con buena adherencia al tratamiento. En controles sucesivos se evidenció mejora del progreso pondoestatural y adquisición de pautas neuromadurativas. A los 20 meses, caminaba con apoyo y había ampliado levemente el lenguaje. Se constató normalización de parámetros de laboratorio, con Hb de 11,2 mg/dl, 4 meses después.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Moschcowitz es una manifestación infrecuente del déficit de cianocobalamina. Se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, reticulocitos e índices hematimétricos normales o con ligera megaloblastosis, asociados a manifestaciones neurológicas.

Puede ser secundario a malnutrición o a trastornos del metabolismo de la vitamina B12, como la anemia perniciosa.<sup>7,8</sup> En los casos relacionados con malabsorción, la presentación suele ser más leve.<sup>7</sup> En la paciente del caso clínico, se asumió que la hipovitaminosis era secundaria al déficit materno, dado que su alimentación se basaba en lactancia materna exclusiva, con exclusión de otras causas por anamnesis y estudios complementarios.

Respecto a la hipovitaminosis materna, si bien su dieta era variada, está descrito que quienes consumen carne o pescado menos de una vez por semana no están exentos de dicha deficiencia.<sup>2</sup> A su vez, la anemia perniciosa y el uso de omeprazol y otros fármacos son condiciones a pesquisar en el

adulto como posibles causas.

Respecto a las alteraciones hematológicas, estas se expresan a través de dos mecanismos: cambios megaloblásticos por una disincronía en la maduración núcleo-citoplasma (con presencia de macrocitos, eritrocitos con núcleo inmaduro e hipersegmentación de granulocitos en sangre periférica) y hemólisis intramedular con liberación de LDH, similar a lo que ocurre en la anemia hemolítica microangiopática.<sup>5,6</sup> La leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia son otras posibles consecuencias. En el laboratorio de ingreso, la paciente presentó anemia, trombocitopenia y parámetros de hemólisis, con macrocitosis, anisocitosis, esquistocitosis y granulocitos hipersegmentados en el frotis de sangre periférica.

La cianocobalamina participa en la mielinización, el desarrollo del sistema nervioso y la producción de neurotransmisores. Su deficiencia puede producir desmielinización de la médula cérvico-dorsal, de nervios craneales y periféricos y de la sustancia blanca cerebral.<sup>9,10</sup> Clínicamente puede manifestarse con alteración del sensorio, defectos cognitivos, retraso o regresión de pautas neuromadurativas, apatía, hipotonía, convulsiones, movimientos anormales, alteraciones psiquiátricas, entre otros. La paciente presentaba retraso en la adquisición de pautas madurativas y RMN de cerebro con atrofia cortical frontal.

El diagnóstico de síndrome de Moschcowitz se realiza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática y la comprobación del déficit de vitamina B12; no es necesaria la punción y aspiración de médula ósea.<sup>6</sup> En la paciente presentada y en su madre se constató hipovitaminosis sérica. La determinación de homocisteína se realizó con el tratamiento iniciado por lo que su valor normal no es representativo.

Ante la presentación clínica de una niña con apariencia de enfermedad y citopenias, la patología oncohematológica es un diagnóstico diferencial importante por su gravedad y urgencia. Esta patología fue excluida de forma mínimamente invasiva, se arribó al diagnóstico de manera oportuna y temprana. Por la prevalencia en nuestro medio, se planteó también el SUH, pero la paciente no presentaba compromiso renal agudo. Asimismo, se excluyó el diagnóstico de PTT por ausencia de compromiso renal y neurológico.

Respecto al tratamiento, en los pacientes con manifestaciones graves se recomienda la

aplicación de 100 µg/día de cianocobalamina o hidroxicobalamina por vía intramuscular durante una a dos semanas, luego con frecuencia semanal hasta constatar mejora clínica, para seguir con inyecciones mensuales. La respuesta hematológica es rápida, con aumento de reticulocitos en la primera semana y corrección de la anemia en 6 a 8 semanas.<sup>11</sup> Las manifestaciones neurológicas pueden empeorar de manera transitoria al comienzo del tratamiento, para mejorar semanas a meses después. La gravedad de estas en el momento del diagnóstico influirá en el nivel de recuperación posterior.<sup>6</sup>

La atrofia cerebral y la desmielinización suelen revertir en varios meses. Aun con tratamiento temprano puede haber retardo del desarrollo cognitivo y psicomotor en el largo plazo.<sup>12</sup> El único factor pronóstico descrito hasta ahora es la gravedad y la duración de la deficiencia.<sup>13</sup>

El caso presentado ilustra la importancia de un interrogatorio exhaustivo y manifiesta la necesidad de una evaluación permanente e integral del niño y su familia. En la actualidad, se diagnostican déficits vitamínicos con mayor frecuencia, aun en dietas no restrictivas, y se observan más sus consecuencias. Dentro de estas últimas, se encuentra el síndrome de Moschcowitz, entidad infrecuente pero muy grave. Frente a un paciente con anemia con requerimiento transfusional, se deben resolver las situaciones inmediatas que impliquen riesgo de vida, sin olvidar la evaluación del crecimiento y desarrollo como pilares de la labor del pediatra. El seguimiento y las intervenciones oportunas permiten considerar diagnósticos poco frecuentes, y hacen de esta una enfermedad prevenible. ■

## REFERENCIAS

1. Ludwig ML, Matthews RG. Structure-based perspectives on B12-dependent enzymes. *Annu Rev Biochem.* 1997; 66:269-313.
2. Aguirre JA, Donato ML, Buscio M, Ceballos V, et al. Compromiso neurológico grave por déficit de vitamina B12 en lactantes hijos de madres veganas y vegetarianas. *Arch Argent Pediatr.* 2019; 117(4):e420-4.
3. Ledesma P, Giménez V, Martínez M, Alba L, et al. Pseudo-Microangiopatía Trombótica relacionada a deficiencia de vitamina B12 (Síndrome de Moschcowitz): Reporte de un caso. *Hematología.* 2014; 18(2):169-73.
4. Abourazzak S, Chaouki S, Idrissi M, Atmani S, et al. Pseudo-microangiopathie thrombotique liée à un déficit en vitamine B12. *Arch Pediatr.* 2012; 19(6):616-9.
5. Stabler SP. Megaloblastic anemias: pernicious anemia and folate deficiency. Young NS, Gerson SL, High KA (eds). *Clinical hematology.* Philadelphia: Mosby; 2006. Págs.242-51.
6. Andrès E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol.* 2006; 28(1):50-6.
7. Noël N, Maigné G, Tertian G, Anguel N, et al. Hemolysis and schistocytosis in the emergency department: consider pseudothrombotic microangiopathy related to vitamin B12 deficiency. *QJM.* 2013; 106(11):1017-22.
8. Andrès E, Affenberger S, Federici L, Korganow AS. Pseudo-thrombotic microangiopathy related to cobalamin deficiency. *Am J Med.* 2006; 119(12):e3.
9. Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garret TJ, et al. Neurologic aspect of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore).* 1991; 70(4):229-45.
10. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull.* 2008; 29(2 Suppl):S126-31.
11. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med.* 2013; 368(2):149-60.
12. Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr.* 1992; 121(5 Pt 1):710-4.
13. Racioppi F, Villamayor G, Serrano N. Manifestaciones Neurológicas del Déficit de vitamina B12 en pediatría. *Med Infant.* 2017; 24(1):27-30.

# Linfoma de amígdala: reporte de un caso pediátrico

## Palatine tonsil lymphoma: a pediatric case report

Dra. Roxana Spini<sup>a</sup>, Dr. Daniel Cruz<sup>a</sup>, Dra. Lucía Fernández<sup>b</sup> y Dra Mariana Juchli<sup>a</sup>

### RESUMEN

El linfoma es la neoplasia maligna de cabeza y cuello más común en la población pediátrica. Las manifestaciones clínicas de linfoma en amígdala palatina son generalmente asimetría amigdalina, alteración en la apariencia de la mucosa y adenopatías cervicales.

Ante una hipertrofia amigdalina unilateral, se debe diferenciar de cuadros infecciosos, procesos crónicos, otros tumores o simplemente una hiperplasia amigdalina benigna. El seguimiento estricto de la asimetría amigdalina es un pilar importante a la hora del diagnóstico de los pacientes con linfoma amigdalino, debido a que un tratamiento temprano es fundamental para el pronóstico.

Se presenta una niña de 14 años con hipertrofia amigdalina unilateral y odinofagia, de aproximadamente 21 días de evolución sin respuesta al tratamiento antibiótico, con diagnóstico de linfoma de Burkitt. Presenta remisión completa de la enfermedad al año del diagnóstico.

**Palabras clave:** linfoma, niño, neoplasias tonsilares, linfoma de Burkitt.

### ABSTRACT

Lymphoma is the most common childhood malignancy in the head and neck. The most common clinical manifestations of lymphoma in palatine tonsil are the tonsils asymmetry, alteration in the appearance of the mucous and cervical lymphadenopathy.

The unilateral tonsillar hypertrophy must be differentiated with infectious processes, with chronic processes, other tumors or benign tonsillar hyperplasia. The monitoring of tonsillar hypertrophy is strict, because early diagnosis and treatment are of great importance in the prognosis of tonsillar lymphoma patients.

A 14 year-old girl presents unilateral tonsillar enlargement and odynophagia. After 21 days of antibiotic treatment, she has not clinical improvement. The diagnosis is Burkitt's lymphoma. One year after diagnosis, she presents complete remission of the disease.

**Keywords:** lymphoma, child, tonsillar neoplasms, Burkitt's lymphoma.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e330>

**Cómo citar:** Spini R, Cruz D, Fernández L, Juchli M. Linfoma de amígdala: reporte de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e330-e334.

### INTRODUCCIÓN

El linfoma es el tumor maligno infantil más común en la cabeza y el cuello. En el 15 % de los casos, afecta al anillo de Waldeyer.<sup>1</sup>

El linfoma es la tercera neoplasia en pediatría, siendo más frecuente el linfoma no Hodgkin (LNH). El LNH consiste en una adenopatía cervical indurada y crónica, aunque el 4-20 % se presenta como manifestación extraganglionar en cabeza y cuello, especialmente en las amígdalas palatinas.<sup>2</sup>

La localización extraganglionar incluye el compromiso amigdalino, nasofaríngeo y de base de lengua.<sup>3</sup>

Se presenta una niña de 14 años que recibió tratamiento por un absceso periamigdalino, pero sin respuesta, con diagnóstico posterior de linfoma de Burkitt (LB).

### CASO CLÍNICO

Niña de 14 años que consulta a la guardia de nuestro hospital por presentar odinofagia persistente a pesar del tratamiento con amoxicilina 90 mg/kg/día una semana previa, con diagnóstico presuntivo de faringitis. Refiere que no se le realizó hisopado. Al examen físico presenta hipertrofia amigdalina (HA) derecha con desplazamiento hacia la línea media y abombamiento del paladar blando. Por la evolución tórpida y sospecha de absceso periamigdalino derecho, se decide internar a la paciente para tratamiento parenteral con ceftriaxona (50 mg/kg/día) y clindamicina (30 mg/kg/día).

Se realiza interconsulta a Otorrinolaringología: Paciente en regular estado general, dolorida, afebril. Tumoración de amígdala derecha, desplazamiento hacia la línea media, marcado abombamiento del paladar blando homolateral con áreas de ulceración en su cara medial, de

- a. División de Otorrinolaringología.  
b. Jefa de residentes de Otorrinolaringología Infantil.  
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde,  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia:**  
Dra. Roxana Spini: roxanaspini@intramed.net

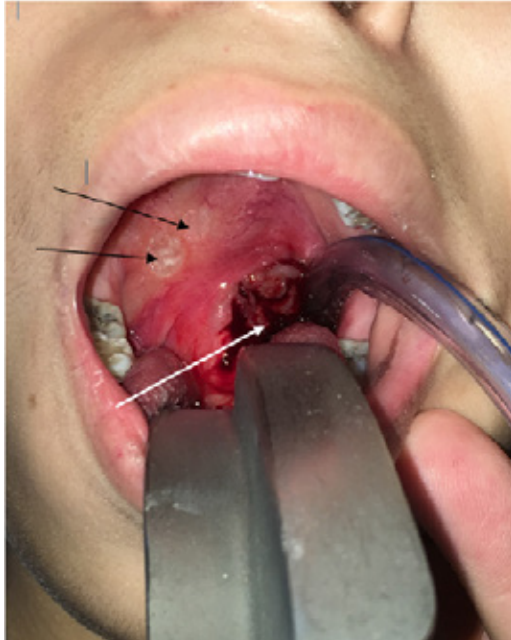
**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 5-8-2020  
Aceptado: 10-2-2021



FIGURA 1. La paciente bajo anestesia general e intubada en quirófano. Se puede observar la hipertrofia amigdalina derecha (flecha blanca) con áreas de ulceración en el paladar blando (flecha negra)



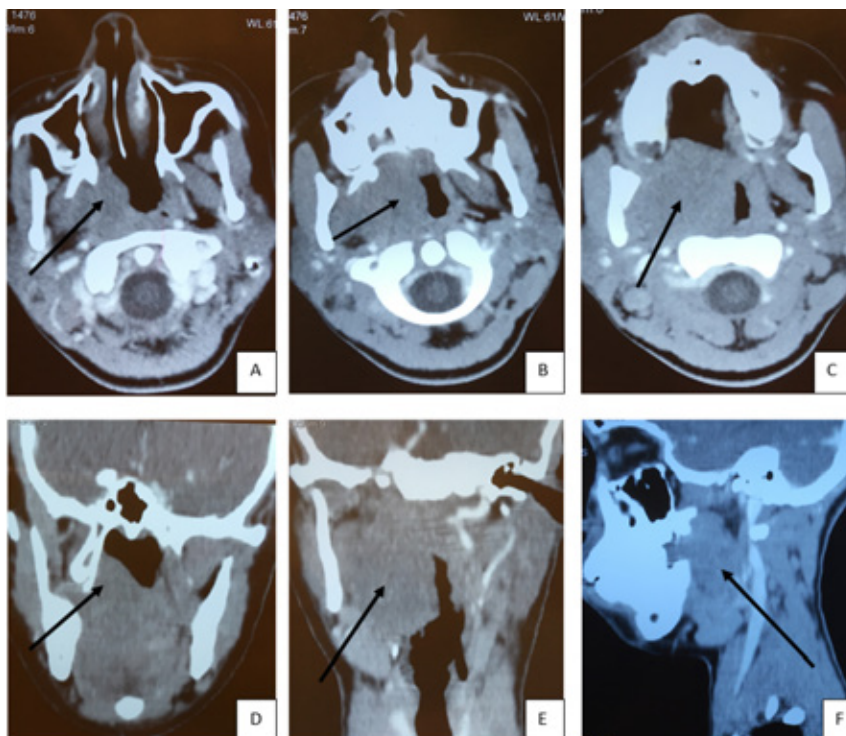
consistencia dura a la palpación (Figura 1). Amígdala izquierda normal grado II de Brodsky.<sup>4</sup> Adenopatías cervicales ipsilaterales indoloras. Al interrogatorio, la paciente niega trismus durante toda su evolución. Presenta dificultad progresiva para la alimentación, para el habla y aparición de ronquido.

Se solicita tomografía computada (TC) de macizo cráneo facial y de cuello con contraste, y radiografía de tórax frente y perfil. Hematooncología solicita laboratorio completo por sospecha de lisis tumoral.

La radiografía de tórax fue normal. Laboratorio: glóbulos blancos (gb): 9090/mm<sup>3</sup> (neutrófilos 49 %); hemoglobina 14,2 g/dl; hematocrito 44,8 %; plaquetas 315 000/mm<sup>3</sup>; eritrosedimentación 6 mm/h; glucemia 92 mg/dl; función renal (urea y creatinemia), calcemia, fosfatemia, magnesemia, uricemia, hepatograma completo, lipidograma, proteínas totales y albumina, ionograma y coagulograma dentro de los valores normales.

La TC cervical evidencia imagen hipodensa que ocupa fosa amigdalina derecha y se extiende a rino-, oro- e hipofaringe, que comprime

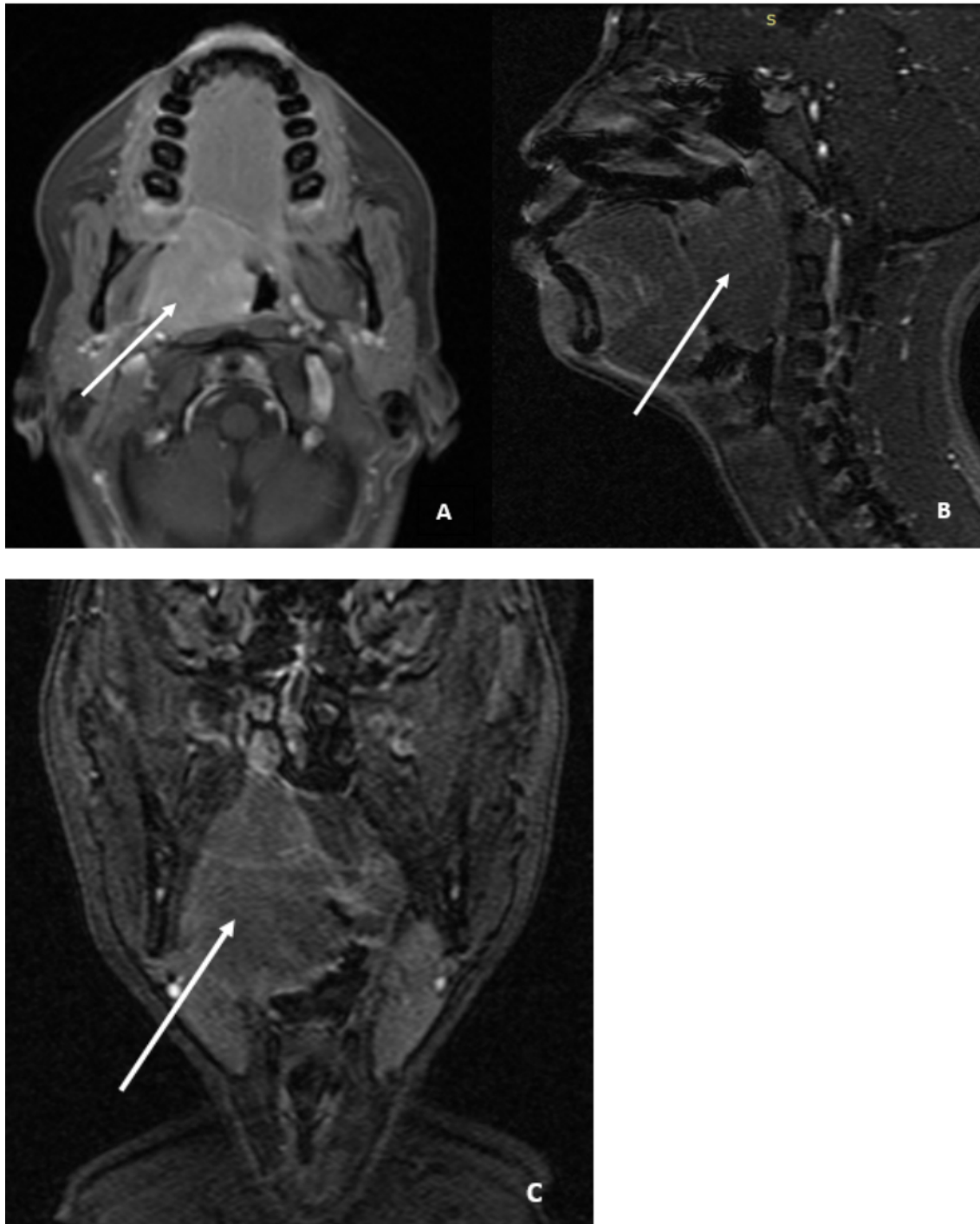
FIGURA 2. Tomografía computada de macizo craneofacial y cuello con contraste. A-C: cortes axiales; D y E: cortes coronales; F: corte sagital. Se visualiza tumoración de amígdala (flecha negra): imagen hipodensa algo heterogénea que obstruye la luz de nasofaringe y orofaringe



planos musculares profundos desplazando paquete vasculonervioso del cuello (*Figura 2*). Se solicita resonancia magnética (RM) que informa formación hiperintensa en T2 e isointensa en

T1 que alcanza un diámetro de 57 x 37 mm colapsando totalmente la luz orofaríngea (*Figura 3*). Desplaza las estructuras adyacentes y el paquete vasculonervioso, pero sin invadirlo.

FIGURA 3. Resonancia magnética de macizo craneofacial y cuello con gadolinio. A: corte axial con gadolinio; B: corte sagital; C: corte coronal. Se observa una formación isointensa en T1 que alcanza un diámetro de 57 x 37 mm, que colapsa totalmente la luz orofaríngea (flecha blanca), y desplaza las estructuras adyacentes y el paquete vasculonervioso, pero sin invadirlo



Por todo lo descripto, se decide efectuar toma de biopsia.

La biopsia se realiza por vía transoral, bajo anestesia general. Se extrae tejido amigdalino con bisturí frío (Figura 4). La anatomía patológica informa proliferación difusa de células linfoides atípicas. La inmunohistoquímica revela Bc16 positivo heterogéneo (60 % de las células B) y Ki-67 positivo (100 % de las células B). Se confirma el diagnóstico de LNH de células B maduras de alto grado (LB).

Se solicita TC corporal, punción lumbar, punción aspiración de médula ósea y centellograma óseo, donde se evidencia la ausencia de lesiones metastásicas. Los estudios serológicos para el virus de Epstein Barr (VEB) fueron negativos y las inmunoglobulinas séricas, normales. Se presume linfoma extranodal en estadio II (IIE de Ann Arbor)<sup>5</sup> y se inicia tratamiento con quimioterapia combinada endovenosa, oral e intratecal según protocolo. La paciente presenta buena evolución clínica al mes (Figura 5), entrando en remisión a los 3 meses del diagnóstico.

## DISCUSIÓN

El LNH en pediatría se presenta como linfoma B de células maduras (llamado LB) y linfoma B de células difusas. El LB es más común en varones, es altamente agresivo y se caracteriza por presentar lisis tumoral y buena respuesta a la quimioterapia.<sup>5</sup>

El principal signo de alarma de una neoplasia es la constatación de asimetría amigdalina dada por una significativa HA unilateral.

Sin embargo, la asimetría amigdalina es, con frecuencia, secundaria a una hiperplasia benigna o una falsa asimetría creada por la diferencia en la profundidad de la fosa tonsilar.<sup>1</sup> Si bien la incidencia de malignidad es baja (2,5 casos cada 10 000 amigdalectomías), la asimetría amigdalina es uno de los hallazgos sugestivos de patología maligna.<sup>6</sup>

La mayoría de los pacientes con linfoma presentan un crecimiento amigdalino dentro de un período de 6 semanas previo al diagnóstico, adenopatía > 3 cm, disfagia y la HA con cambios en la apariencia de la mucosa como ulceración o alteración de la coloración.<sup>1,7</sup> En ocasiones puede ser confundida con infecciones, ya que las manifestaciones clínicas no son específicas, ocasionando el diagnóstico tardío de linfoma.<sup>2,8</sup>

También puede acompañarse de síntomas constitucionales, como pérdida de peso, fiebre y sudor nocturno. Se puede manifestar con odinofagia u otalgia ipsilateral, amigdalitis recurrente, roncopatía y apneas. Rara vez, es asintomático.

Los criterios de sospecha de malignidad son la aparición de HA unilateral, el aspecto

FIGURA 4. Muestra de biopsia de amígdala con bisturí frío

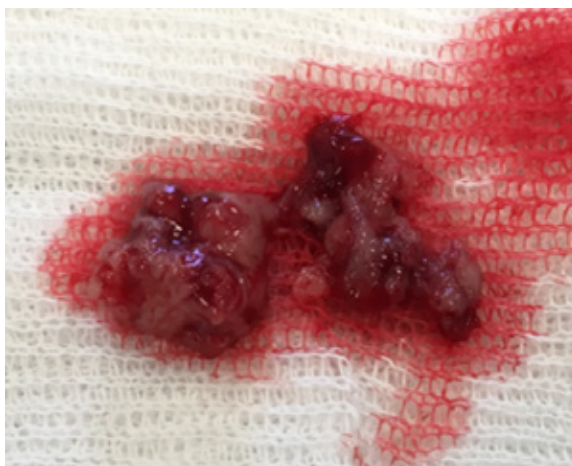


FIGURA 5. Hipertrófia amigdalina de grado I con resolución completa de la tumoración al mes del comienzo de la quimioterapia: se observan fauces libres





sospechoso de la amígdala palatina y las adenopatías.<sup>5</sup> Otros diagnósticos diferenciales son infecciones crónicas (tuberculosis, actinomicosis), enfermedades granulomatosas (sarcoidosis) y tumores benignos (papilomas).<sup>5</sup> La HA unilateral (asimetría amigdalina) sospechosa se produce en un período agudo, por lo general en un lapso menor a 6 semanas. El seguimiento estricto de la asimetría amigdalina es un pilar importante a la hora del diagnóstico de los pacientes con linfoma amigdalino, debido a que un tratamiento temprano es fundamental para el pronóstico.

El diagnóstico lo proporciona la anatomía patológica. El estudio inmunohistoquímico define la variedad celular. Idealmente la indicación es amigdalectomía (biopsia excisional) y analizar la amígdala en su totalidad. Sin embargo, en algunos casos los planos quirúrgicos están alterados o muy avanzados, alcanzan grandes tamaños, por lo cual es difícil realizar amigdalectomía en forma completa. En estos casos, es importante obtener una muestra amplia, dado que para los patólogos es un gran desafío diferenciar microscópicamente el LB, el linfoma linfoblástico, el linfoma blastoide de células del manto y el linfoma B de células maduras.<sup>2</sup>

La TC es importante para delimitar la extensión tumoral, así como los estudios de líquido cefalorraquídeo y de médula ósea. En nuestro caso, se trató de un estadio II, que consiste en la infiltración localizada de un solo órgano o sitio extranodal con afectación ganglionar regional.<sup>7</sup> La RM es complementaria a la TC. Un estudio no reemplaza al otro. La RM identifica la extensión y los límites de diferentes tejidos blandos (como vasos sanguíneos, tejidos,

adenopatías, etc.) siendo fundamental a la hora de realizar diagnóstico diferencial con otros tumores de cuello.

El tratamiento se basa en quimioterapia.<sup>5,8</sup> Si bien el LB es una neoplasia altamente agresiva, tiene buen pronóstico en estadios tempranos y en población pediátrica, siendo la tasa de supervivencia a los 5 años mayor al 90 %.<sup>2,7</sup> ■

### Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Elena Graciela por sus aportes y contribuciones en el diagnóstico de la paciente.

### REFERENCIAS

1. Cuestas G, Martínez Font A, Demarchi M, Martínez Corvalan M, et al. Linfoma de amígdala en niño con asimetría tonsilar. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(4):e219-22.
2. Toader C, Toader M, Stoica A, Pop G, et al. Tonsillar lymphoma masquerading as obstructive sleep apnea – pediatric case report. *Rom J Morphol Embryol*. 2016; 57(2 Suppl):885-91.
3. Gaini RM, Romagnoli M, Sala A, Garavello W. Lymphomas of head and neck in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009; 73 (Suppl 1):S65-70.
4. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am*. 1989; 36(6):1551-69.
5. Guimarães AC, de Carvalho GM, Bento LR, Correa C, Gusmão RJ. Clinical manifestations in children with tonsillar lymphoma: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014; 90(2):146-51.
6. Adil E, Medina G, Cunningham M. Pediatric Tonsil Cancer: A National and Institutional Perspective. *J Pediatr*. 2018; 197:255-61.
7. Sunkaraneni VS, Jones SE, Prasai A, Fish BM. Is unilateral tonsillar enlargement alone an indication for tonsillectomy? *J Laryngol Otol*. 2006; 120(7):E21.
8. Siupšinskienė N, Padervinskis E, Poškienė L, Endeley N, Vaitkus S. An unusual case of a sore throat and otalgia in a 4-year-old boy. *Medicina (Kaunas)*. 2012; 48(5):277-9.



# Nefropatía por inmunoglobulina M: características histopatológicas y clínicas. Serie de casos

*Immunoglobulin M nephropathy: histopathological and clinical characteristics. Case series*

Dra. Luciana Meni Battaglia<sup>a</sup>, Dr. Alejandro Balestracci<sup>a</sup>, Dr. Ismael Toledo<sup>a</sup>, Dra. Sandra M. Martin<sup>a</sup>, Dra. Claudia M. Careaga<sup>a</sup>, Dra. María C. Gogorza<sup>a</sup>, Dr. Alvarado Caupolicán<sup>a</sup> y Dr. Gabriel Cao<sup>b</sup>

## RESUMEN

La nefropatía por inmunoglobulina M (NIgM) es una glomerulopatía idiopática caracterizada por depósitos mesangiales globales y difusos de IgM. Se realizó un estudio retrospectivo de las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con NIgM atendidos en nuestro servicio. De 241 biopsias renales, 21 correspondieron a NIgM (8,7 %). Se incluyeron 18 pacientes (14 de sexo femenino, mediana de edad: 3,08 años). Se excluyó a 1 paciente por enfermedad sistémica asociada y a 2 por seguimiento menor a 1 año. Catorce pacientes se manifestaron con síndrome nefrótico (SN) y 4 con proteinuria aislada o asociada a hematuria. En la microscopía óptica, 13 presentaron hiperplasia mesangial, y 5 esclerosis focal y segmentaria. De los pacientes con SN, 7 fueron corticorresistentes, 4 corticodependientes y 3 presentaban recaídas frecuentes. Todos los pacientes con SN y 1 con proteinuria-hematuria recibieron inmunosupresores; los 18 pacientes recibieron, además, antiproteinúricos. Luego de 5,2 años (2-17,5) de seguimiento, 6 pacientes evolucionaron a enfermedad renal crónica.

**Palabras clave:** enfermedades renales, inmunoglobulina M, mesangioglomerular, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, síndrome nefrótico.

## ABSTRACT

Immunoglobulin M nephropathy (IgMN) is an idiopathic glomerulopathy characterized by diffuse global mesangial deposits of IgM. We retrospectively studied the clinical and histopathological characteristics of the patients with IgMN seen in our service. Of 241 renal biopsies, 21 corresponded to IgMN (8.7 %). One patient was excluded due to associated systemic disease and 2 due to follow-up less than 1 year, 18 were included (14 girls, median age 3.08 years). Fourteen manifested with nephrotic syndrome (NS) and the remaining with proteinuria (isolated or associated with hematuria). On

light microscopy, 13 had hyperplasia with mesangial expansion and 5 had focal and segmental sclerosis. Of the patients with NS, 7 were steroid-resistant, 4 steroid-dependent, and 3 frequent relapsers. All patients with NS and 1 with proteinuria-hematuria received immunosuppressants; the 18 patients also received antiproteinuric drugs. After 5.2 years (2-17.5) of follow-up, 6 patients developed chronic kidney disease.

**Key words:** Kidney diseases, immunoglobulin M, glomerular mesangium, glomerulosclerosis focal segmental, nephrotic syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e335>

**Cómo citar:** Meni Battaglia L, Balestracci A, Toledo I, Martin SM, et al. Nefropatía por inmunoglobulina M: características histopatológicas y clínicas. Serie de casos. Arch Argent Pediatr 2021;119(4):e335-e339.

## INTRODUCCIÓN

La nefropatía por inmunoglobulina M (NIgM) es una glomerulopatía idiopática caracterizada por depósitos mesangiales de IgM como Ig única o dominante, con distribución global y difusa en la inmunofluorescencia indirecta (IFI).<sup>1</sup> Si bien se ha demostrado experimentalmente que la IgM puede activar el sistema de complemento a nivel glomerular e inducir glomerulosclerosis, se desconoce su fisiopatología.<sup>2</sup> El hallazgo histológico más frecuente es la hiperplasia mesangial (HM) con hiper celularidad y expansión de la matriz extracelular; también pueden observarse desde cambios glomerulares mínimos a grados variables de esclerosis focal y segmentaria (EFS).<sup>1,3,4</sup> Aún es controversial si la NIgM puede considerarse como causa primaria de síndrome nefrótico (SN), mientras algunos investigadores han propuesto que podría representar un estado transicional entre la enfermedad de cambios mínimos (ECM) y la EFS, otros sostienen que es una entidad independiente que puede evolucionar a EFS.<sup>4,5</sup> Dada la baja frecuencia de esta patología en pediatría, nuestro objetivo fue describir las características clínicas e histopatológicas y la evolución de los pacientes con NIgM atendidos en nuestro servicio.

a. Unidad de Nefrología.

b. División Patología.

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

## Correspondencia:

Dra. Luciana Meni Battaglia: [lucianamenibattaglia@gmail.com](mailto:lucianamenibattaglia@gmail.com)

Financiamiento: Ninguno

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar

Recibido: 18-8-2020

Aceptado: 26-1-2021

### POBLACIÓN Y MÉTODOS

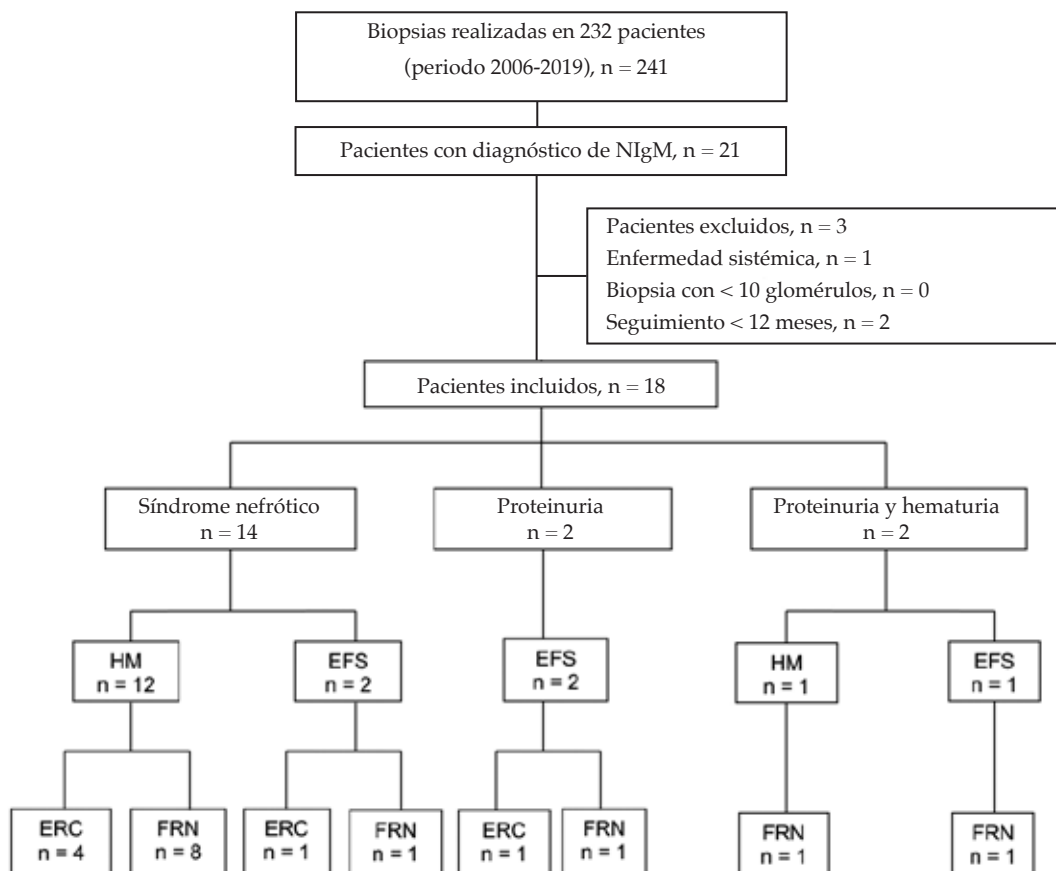
Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de NIgM atendidos entre 2006 y 2019. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad sistémica concomitante, biopsias con <10 glomérulos y seguimiento < 12 meses. Se recolectaron los datos demográficos e histológicos, las manifestaciones clínicas iniciales, el tratamiento y la evolución. Todas las biopsias fueron evaluadas por el mismo patólogo. Las muestras para microscopia óptica (MO) se tiñieron con hematoxilina-eosina, azul de metileno y metenamina plata y, para IFI, fueron procesadas según las indicaciones del fabricante.

### Definiciones

La NIgM se diagnosticó por la presencia en la IFI de depósitos mesangiales de IgM ( $\geq 2+$ ) como Ig única o predominante, con un patrón difuso,

global y granular; independientemente de los hallazgos de la MO.<sup>1</sup> Se consideró proteinuria fisiológica a la relación proteinuria/creatininuria < 0,2; proteinuria significativa >0,2 y proteinuria nefrótica >2.<sup>6</sup> Se definió como hematuria al hallazgo en orina de >5 glóbulos rojos por campo.<sup>6</sup> Se definió hipertensión arterial (HTA) a la presión registrada con esfigmomanómetro por encima del percentilo 95 según los valores de referencia.<sup>7</sup> Se consideró función renal normal al filtrado glomerular estimado (FGe) entre 90 y 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, según la fórmula de Schwartz, y enfermedad renal crónica (ERC) a la presencia de FGe <90 ml/ml/min/1,73m<sup>2</sup> y/o proteinuria anormal o HTA al final del seguimiento.<sup>6</sup> El SN se definió por la presencia de proteinuria nefrótica con albúmina plasmática  $\leq 2,5$  g/dl.<sup>6</sup> Se consideró remisión, recaída frecuente, corticodependencia y corticorresistencia según el consenso nacional sobre SN.<sup>6</sup>

FIGURA 1. Selección y evolución de pacientes con nefropatía por inmunoglobulina M



HM: hiperplasia mesangial, EFS: esclerosis focal y segmentaria, ERC: enfermedad renal crónica, FRN: función renal normal.

### Análisis estadístico

Las variables continuas carecieron de distribución normal y se expresan como mediana (intervalo). Las categóricas se informan según frecuencia de presentación y/o porcentaje, y se compararon con el test exacto de Fisher (nivel de significación  $p < 0,05$ ).

Se obtuvo aprobación del Comité de Ética para la realización del estudio.

## RESULTADOS

### Datos demográficos y presentación clínica inicial

Durante el período de estudio se realizaron 241 biopsias en 232 pacientes, y se identificó NIGM en 21 (8,7 %) de ellos. Dieciocho pacientes (14 de sexo femenino) reunieron los criterios de inclusión, 3 ya fueron descriptos (*Figura 1*).<sup>8</sup> Catorce debutaron con SN (1 tenía, además, disminución del FGe, 1 tenía HTA, y 2 ambas manifestaciones clínicas) en tanto que los 4 restantes se presentaron con proteinuria aislada ( $n = 2$ ) o asociada a hematuria ( $n = 2$ ). La edad al momento de la biopsia fue de 3,08 años (1,75-13,5).

### Hallazgos histológicos

En la MO el hallazgo más frecuente fue la HM ( $n = 13$ ) (*Figura 2*), en los restantes se observó EFS. En todas las biopsias se detectaron, por IFI, depósitos mesangiales difusos de IgM predominante con intensidad de ++/+++; 5 muestras tenían, además, depósitos de otras IgG, y 8 de C3. A dos de los 4 pacientes que

presentaron hematuria y proteinuria inicial se les realizó microscopia electrónica que demostró depósitos mesangiales electrón-denso.

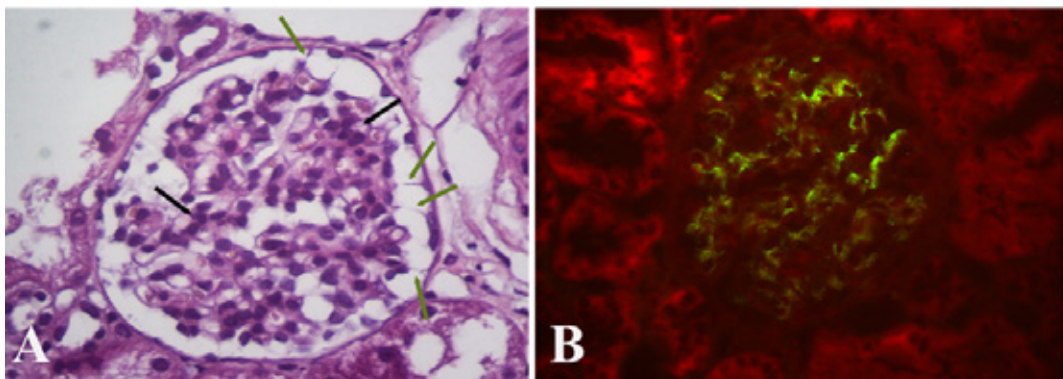
### Evolución clínica

El seguimiento fue de 5,2 años (2-17,5) desde el inicio de los síntomas. Los 14 pacientes que debutaron con SN recibieron meprednisona (2 mg/k/día durante 6 semanas + 1,5 mg/kg en días alternos durante 6 semanas). Siete fueron corticorresistentes, 4 corticodependientes y 3 presentaron recaídas frecuentes. Todos recibieron luego ciclofosfamida (dosis acumulada: 180 mg/kg) junto a antiproteinúricos (enalapril y/o losartán). Los que no respondieron a la ciclofosfamida ( $n = 7$ ) recibieron otros esquemas inmunosupresores (4 recibieron micofenolato mofetil, 2 clorambucilo, 2 levamisol y 1 ciclosporina).

Al momento del último control, 9 pacientes estaban en remisión completa. Del resto, 4 presentaban función renal normal (2 con proteinuria significativa y 2 masiva) y 1 tenía caída de FGe con proteinuria masiva. Por otro lado, de los pacientes que se presentaron inicialmente con hematuria y/o proteinuria ( $n = 4$ ), 3 recibieron tratamiento con antiproteinúricos con respuesta favorable, el restante desarrolló proteinuria masiva con caída de FGe sin respuesta a inmunosupresores y evolucionó a ERC terminal.

Todos los pacientes, incluyendo los 3 hipertensos al debut, se encontraban normotensos en el último control.

FIGURA 2. **A:** Imagen histológica representativa de un glomérulo con nefropatía por IgM, el cual presenta incremento global de la matriz y de la celularidad mesangial (flechas negras), coexistiendo adherencias capsulares laxas (flechas verdes) y daño podocítico (H-E,  $\times 400$ ). **B:** imagen histológica de un glomérulo con depósitos mesangiales de IgM con un patrón difuso, global y granular (IF directa contrastada con azul de Evans,  $400\times$ )



Fuente: propia.

No hubo diferencias entre los pacientes que evolucionaron a ERC y los que no, en función de la manifestación inicial (5/14 SN versus 1/4 hematuria-proteinuria, respectivamente;  $p = 1,00$ ), del hallazgo histológico (2/5 EFS versus 4/13, respectivamente;  $p = 1,00$ ), de la presencia de otras Ig en la IFI (3/6 vs 2/12, respectivamente;  $p = 0,26$ ) ni de C3 (1/6 versus 7/12, respectivamente;  $p = 0,15$ ).

## DISCUSIÓN

La NIgM es una glomerulopatía que aún causa controversia, algunos autores sostienen que representa un estadio intermedio entre la ECM y la EFS en tanto que otros la consideran como una entidad independiente de etiología desconocida y con diferente pronóstico debido a la baja respuesta a corticoides.<sup>2,4,5</sup> Según nuestro conocimiento en este trabajo se describe la mayor serie pediátrica de NIgM de nuestro país. La misma representó el 8,7 % de las biopsias, porcentaje que se encuentra dentro de lo descripto (2-18,5 %).<sup>1,5</sup> Si bien esta prevalencia puede estar sesgada porque no se realiza biopsia a los pacientes corticosensibles que evolucionan favorablemente,<sup>6</sup> esta situación también ocurre en los demás centros nefrológicos. En acuerdo con la bibliografía, el hallazgo más frecuente en la MO fue la proliferación mesangial, que se observó en 13 pacientes; los restantes presentaron EFS.<sup>1,4</sup> Estudios previos comunicaron una prevalencia de este último patrón entre el 9 y el 62,5 % de los pacientes.<sup>3,9</sup> Es importante mencionar que, en la NIgM, la positividad para IgM mesangial es global, a diferencia del atrapamiento segmentario que puede encontrarse en la forma idiopática de EFS.<sup>1</sup> En nuestra serie no hubo casos de ECM, lo que podría deberse a que estos pacientes suelen ser corticosensibles y, en consecuencia, no se realiza biopsia.

La NIgM suele ser más frecuente en el sexo masculino, aunque otros autores, al igual que nosotros, encontraron mayor prevalencia en el femenino.<sup>10-12</sup> En pediatría, la forma de presentación clínica más frecuente es el SN, con casi el 90 % de los casos.<sup>3,11</sup> De manera coincidente, la mayoría de nuestros pacientes presentaron SN, mientras que los 4 restantes presentaron proteinuria significativa, en 2 casos asociada a hematuria. La presencia de HTA en la fase inicial de la enfermedad es infrecuente;<sup>1</sup> de manera similar, en nuestra serie solo ocurrió en 3 pacientes.

Aunque no existe consenso sobre el tratamiento de esta patología, los pacientes con SN suelen recibir corticoides.<sup>1,4</sup> La respuesta suele ser peor a la observada en pacientes con SN primario; en estudios que incluyeron niños y adultos, Singhai et al., observaron corticodependencia en el 75,4 % y corticorresistencia en el 19,7 %, <sup>13</sup> en tanto que en la serie de Myllymaki, la mitad eran corticodependientes y un tercio, corticorresistentes.<sup>3</sup> En nuestra experiencia, la mitad de los pacientes fueron corticorresistentes, 4 corticodependientes y 3 presentaron recaídas frecuentes. El fármaco de segunda línea que utilizamos en todos los casos fue la ciclofosfamida, que indujo remisión completa en 5 pacientes y parcial en uno. Previamente, se ha comunicado una tasa de respuesta a la ciclofosfamida oral del 50 %, <sup>1</sup> muy similar a la nuestra, aunque otros observaron una respuesta menor (18 %).<sup>14</sup> Aquellos que no respondieron a la ciclofosfamida recibieron distintos esquemas inmunosupresores de acuerdo al criterio del médico tratante. Es importante mencionar que todos los pacientes recibieron antiproteinúricos como renoprotectores. En el caso de los pacientes sin SN, se desconoce si el tratamiento esteroideo puede mejorar el pronóstico.<sup>3</sup> Cuatro de nuestros pacientes se presentaron con esta característica, 3 de ellos recibieron solo antiproteinúricos con buena respuesta a diferencia del restante, que desarrolló proteinuria masiva y evolucionó a ERC pese al tratamiento inmunosupresor y antiproteinúrico.

Al final del seguimiento, 6 de nuestros 18 pacientes tenían ERC. Estudios pediátricos demostraron una tasa de deterioro de la función renal del 15 % a 6 meses<sup>15</sup> y del 25,4 % luego de 1 a 14 años de seguimiento;<sup>5</sup> en tanto que un estudio que incluyó niños y adultos mostró una tasa del 36 % a 15 años.<sup>3</sup> Existe controversia acerca de la correlación clínica e histopatológica con la evolución;<sup>4</sup> si bien nosotros no encontramos correlación, esto pudo deberse al tamaño muestral. Como limitaciones de este estudio merecen mencionarse el número escaso de pacientes, la variabilidad de los esquemas de tratamiento y el tiempo de seguimiento relativamente corto.

En conclusión, en esta muestra, la NIgM correspondió al 8,7 % de las biopsias, se presentó con mayor frecuencia como SN y un tercio de los pacientes evolucionaron a ERC.



## REFERENCIAS

1. Mubarak M, Kazi JI. IgM nephropathy revisited. *Nephrourol Mon.* 2012; 4(4):603-8.
2. Strassheim D, Renner B, Panzer S, Fuquay R, et al. IgM contributes to glomerular injury in FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24(3):393-406.
3. Myllymäki J, Saha H, Mustonen J, Helin H, et al. IgM nephropathy: clinical picture and long-term prognosis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(2):343-50.
4. Brugnano R, Del Sordo R, Covarelli C, Gnappi E, et al. IgM nephropathy: is it closer to minimal change disease or to focal segmental glomerulosclerosis? *J Nephrol.* 2016; 29(4):479-86.
5. Zeis PM, Kavazarakis E, Nakopoulou L, Moustaki M, et al. Glomerulopathy with mesangial IgM deposits: long-term follow up of 64 children. *Pediatr Int.* 2001; 43(3):287-92.
6. Comité Nacional de Nefrología. Consenso de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia. *Arch Argent Pediatr.* 2014; 112(3):277-84.
7. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016; 34(10):1887-920.
8. Careaga CM, Gogorza MC, Corti S, Alvarado C, et al. Nefropatía por Ig M. *Rev Pediatr Elizalde.* 2011; 2(1-2):40-3.
9. Mubarak M, Kazi JI, Shakeel S, Lanewala A, et al. Clinicopathologic characteristics and steroid response of IgM nephropathy in children presenting with idiopathic nephrotic syndrome. *APMIS.* 2011; 119(3):180-6.
10. Shakeel S, Mubarak M, Kazi JI, Lanewala A. The prevalence and clinicopathological profile of IgM nephropathy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome at a single centre in Pakistan. *J Clin Pathol.* 2012; 65(12):1072-6.
11. Vanikar AV, Kanodia KV, Patel RD, Suthar KS, et al. IgM nephropathy in India: a single centre experience. *Indian J Pediatr.* 2012; 79(8):1025-7.
12. Saha H, Mustonen J, Pasternack A, Helin H. Clinical follow-up of 54 patients with IgM-nephropathy. *Am J Nephrol.* 1989; 9(2):124-8.
13. Singhai AM, Vanikar AV, Goplani KR, Kanodia KV, et al. Immunoglobulin M nephropathy nephropathy in adults and adolescents in India: a single-center study of natural history. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011; 54(1):3-6.
14. Swartz SJ, Eldin KW, Hicks MJ, Feig DI. Minimal change disease with IgM+ immunofluorescence: a subtype of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(6):1187-92.
15. Arias LF, Prada MC, Vélez-Echeverri C, Serna-Higueta LM, et al. Nefropatía IgM en niños: análisis clinicopatológico. *Nefrología.* 2013; 33(4):532-8.

# Afectación respiratoria en paciente con acrodiosostosis: una asociación infrecuente de una enfermedad rara

## *Respiratory impairment in a patient with acrodysostosis: A rare association of an uncommon pathology*

Dra. Patricia Sierrasesúмага Martín<sup>a</sup>, Dra. Sara Berrade Zubiri<sup>b</sup>, Dra. María J. Chueca Guindulain<sup>b</sup>, Dra. Natividad Viguria<sup>c</sup> y Dra. Laura Moreno-Galarraga<sup>c</sup>

### RESUMEN

La acrodiosostosis es una displasia esquelética rara, de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por la presencia de disostosis facial y periférica, talla baja y diferentes grados de obesidad. La acrodiosostosis de tipo 1, secundaria a la mutación heterocigota en el gen *PRKAR1A* (17q24.2), se caracteriza por la asociación de resistencia hormonal múltiple con anomalías esqueléticas. Su incidencia está infradiagnosticada debido a que comparte rasgos clínicos y de laboratorio con otras entidades como el pseudohipoparatiroidismo. Presentamos el caso de una niña de 8 años, con acrodiosostosis tipo 1, confirmada mediante estudio genético. Además del fenotipo característico descrito, la talla baja y la resistencia hormonal, la paciente presentó una afectación progresiva de la función pulmonar: un patrón pulmonar obstructivo no reversible. En la literatura revisada, no se han encontrado otros casos que describan esta asociación entre acrodiosostosis y afectación respiratoria.

**Palabras clave:** *Acrodiosostosis, osteocondrodismplasias, pruebas de función respiratoria, espirometría.*

### ABSTRACT

Acrodysostosis is a rare skeletal dysplasia, of autosomal dominant inheritance, characterized by the presence of facial and peripheral dysostosis, short stature and obesity. Type 1 acrodysostosis is secondary to a mutation in the *PRKAR1A* (17q24.2) gene, which results in multi hormonal resistance and skeletal anomalies. This syndrome is under-diagnosed as it shares analytical and clinical characteristics with other entities, such as pseudohypoparathyroidism. We report the case of an eight-year-old girl with genetically confirmed type 1 acrodysostosis. In addition to the characteristic phenotype described, the short stature and the hormonal resistance, the

patient suffered a progressive lung function deterioration: an irreversible pulmonary obstructive pattern. We have not found in previous literature cases reporting an association between acrodysostosis and lung function impairment.

**Key words:** *Acrodysostosis, osteochondrodysplasias, respiratory function tests, spirometry.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e340>

**Cómo citar:** Sierrasesúмага Martín P, Berrade Zubiri S, Chueca Guindulain MJ, Viguria N, Moreno-Galarraga L. Afectación respiratoria en paciente con acrodiosostosis: una asociación infrecuente de una enfermedad rara. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e340-e344.

### SIGLAS Y ABREVIATURAS

**AMPc:** adenosín monofosfato cíclico.

**CPT:** capacidad pulmonar total.

**CRF:** capacidad residual funcional.

**CVF:** capacidad vital forzada.

**FEM<sub>25-75</sub>:** flujo espiratorio medio o mesoflujos.

**PKA:** proteincinasa A.

**PTH:** paratohormona u hormona paratiroidea.

**Rtot:** resistencias pulmonares totales.

**SRtot:** resistencias pulmonares totales específicas, por su sigla en inglés.

**TSH:** tirotropina u hormona tirotrópica.

**VEF<sub>1</sub>:** volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

**VR:** volumen residual.

### INTRODUCCIÓN

La acrodiosostosis, también llamada síndrome de Graham-Arkless o de Maroteaux-Malamut, es una forma poco frecuente de displasia ósea congénita autosómica dominante,<sup>1</sup> y pertenece al grupo 15 de la Nosología y clasificación de las displasias esqueléticas de Mortier (OMIM #101800 y #614613).<sup>2</sup> Se caracteriza por talla baja, braquidactilia, disostosis facial y diferentes grados de obesidad y/o discapacidad intelectual.<sup>3,4</sup> Suele asociarse con edad ósea acelerada y cierto grado de resistencia multihormonal que afecta, sobre todo a la paratohormona (PTH) y la tirotropina (TSH). Se desconoce su

- Servicio de Pediatría, Clínica San Miguel, Pamplona, España.
- Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España.
- Neumología Infantil, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Navarra. IdisNa, Instituto de investigación sanitaria de Navarra, España.

*Correspondencia:* Dra. Laura Moreno Galarraga:  
laura.moreno.galarraga@cfnavarra.es

*Financiamiento:* Ninguno.

*Conflicto de intereses:* Ninguno que declarar.

Recibido: 29-8-2020

Aceptado: 25-1-2021

incidencia y, con frecuencia, se confunde con el pseudohipoparatiroidismo de tipo IA, con el que comparte la alteración hormonal y los rasgos fenotípicos.

En 2012, Michot y cols.,<sup>5</sup> describieron dos grupos: el primero constituye la actual acrodisostosis de tipo 1, compuesto por pacientes

con mutación heterocigota inactivante en el gen *PRKAR1A* (OMIM # 188830). Esta mutación causa una disminución de la sensibilidad de la proteína cinasa A (PKA) al adenosín monofosfato cíclico (AMPc), que se traduce en una resistencia hormonal múltiple y anomalías esqueléticas.<sup>6,7</sup> El segundo grupo, o acrodisostosis de tipo 2,

FIGURA 1. Niña de 8 años con diagnóstico de acrodisostosis de tipo 1. Imagen de la mano izquierda donde se aprecia la braquidactilia



FIGURA 2. Radiografía de la mano izquierda (con 7 años) que muestra braquimetacarpia en especial en el 4° y 5° dedos, con metacarpos toscos y cortos y epifisis en forma de conos. Paciente con diagnóstico de acrodisostosis de tipo 1



con mutaciones heterocigotas en el gen *PDE4D* (OMIM #600129), presenta rasgos faciales similares, con discapacidad intelectual moderada y ausencia de resistencia hormonal.<sup>8</sup>

Se reporta el caso de una paciente con acrodisostosis de tipo 1 quien, además de presentar la clínica típica del síndrome, presentó síntomas respiratorios con disnea de moderados esfuerzos y progresiva afectación del patrón pulmonar respiratorio. Esta asociación, en nuestro conocimiento, no ha sido descrita previamente en la literatura.

### CASO CLÍNICO

Paciente nacida de una primera gestación de padres sanos, no consanguíneos, con retraso del crecimiento intrauterino. Parto eutócico, de término, con bajo peso para la edad gestacional (peso: 2400 g en Pc <3; talla; 49 cm en Pc 30). Ingresó en la unidad de cuidados intensivos neonatales por hipoglucemia, hipotonía axial y estudio de fenotipo peculiar (facies tosca, *filtrum* amplio, labios finos, nariz aplanada con raíz nasal deprimida e hipertelorismo mamario). Se solicitó estudio genético (cariotipo normal, 46XX), ecografía cerebral y abdominal, fondo de ojo y potenciales evocados auditivos y visuales sin hallazgos relevantes, y recibió el alta tras mejora clínica sin diagnóstico. En los primeros años de vida presentó buen desarrollo psicomotor, algún episodio de bronquitis, varios episodios de otitis media y un ingreso hospitalario por neumonía neumocócica complicada.

Tras este ingreso, fue remitida a consultas de endocrinología para estudio por talla baja (antropometría con 3 años: peso 14,5 kg en Pc 35

y talla 91 cm en Pc 4). Se realizó un laboratorio general en el que destacaba la elevación de TSH 14,13  $\mu$ UI/mL (0,67-3,72) y PTH 117,2 pg/mL (14-80) con metabolismo calcio-fósforo normal. El estudio de serie ósea evidenció metacarpianos cortos y toscos (en especial, el 4° y 5° metacarpianos) con diagnóstico de braquidactilia (*Figuras 1 y 2*), sin otras alteraciones en cráneo, columna, o huesos largos. Los valores hormonales elevados junto con el "fenotipo Albright" de la paciente (talla baja y braquidactilia) sugerían el diagnóstico inicial de pseudohipoparatiroidismo (osteodistrofia de Albright), pero el estudio genético descartó alteraciones en el gen *GNAS*, por lo que se realizó una secuenciación de exones codificantes y regiones de unión exón-intrón del gen *PRKAR1A*, en la que se encontró una mutación *de novo* en heterocigosis en el exón 9 (c,8454>G), con sustitución del aminoácido glutamina en posición 285 por arginina (p. Q285R), causante de la acrodisostosis de tipo 1. Se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina, calcio y vitamina D3, con seguimiento y controles periódicos en endocrinología.

A nivel respiratorio, la evolución fue buena, sin repetir cuadros de neumonía, ni clínica asmática; permaneció asintomática varios años. En las primeras pruebas de función respiratoria, la paciente presentaba una espirometría basal forzada con capacidad vital forzada (CVF: 89 %) normal, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>: 89 %), cociente VEF<sub>1</sub>/CVF y mesoflujos (FEM<sub>25-75</sub>) normales para la edad.

A los 8 años comenzó a presentar disnea con ejercicio físico moderado (disnea de clase II-III según clasificación de la *New York*

TABLA 1. Evolución de las pruebas de función pulmonar durante el seguimiento de paciente con acrodisostosis de tipo 1

Edad	8 años	9 años	9,5 años	10 años	11 años	12 años
<b>Espirometría basal forzada*</b>						
CVF	1,26	1,24	1,23	1,58	1,80	2,00
CVF (%)	82 %	68 %	66,8 %	74,5 %	88 %	92,4 %
VEF <sub>1</sub>	1	0,89	0,87	1,29	1,54	1,63
VEF <sub>1</sub> (%)	75 %	58 %	54,8 %	68,5 %	88	87,7
VEF <sub>1</sub> /CVF	80	72	71	82	85	81,41
FEM <sub>25/75</sub>	0,84	0,57	0,49	1,25	1,86	1,56
FEM <sub>25/75</sub> (%)	45 %	29 %	25 %	54 %	80 %	63 %
T. broncodilatación:	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

\* Pruebas de función respiratoria realizadas mediante espirómetro Jaeger, por un técnico de función pulmonar y utilizando como valores de referencia la normativa SEPAR.

CVF: capacidad vital forzada, VEF<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEM<sub>25/75</sub>: flujo espiratorio medio.



*Heart Association*). En las pruebas de función respiratoria se observó la aparición de un patrón pulmonar mixto progresivo (CVF 66 %, VEF<sub>1</sub> 58 %, cociente VEF<sub>1</sub> / CVF 72 %, y FEM<sub>25-75</sub> 29 % con test de broncodilatación negativo (Tabla 1). La prueba de broncoprovocación mediante ejercicio físico fue negativa. La pletismografía confirmó una disminución de la capacidad vital forzada (CVF 64 %, VEF<sub>1</sub> 61 %, VEF<sub>1</sub> / CVF 79 %, con marcado incremento de resistencias pulmonares totales (Rtot 175 %) y específicas (SRtot 258 %) con volumen residual aumentado (VR 191 %), capacidad residual funcional aumentada (CRF 133 %) y capacidad pulmonar total normal (CPT 97 %) confirmando un déficit ventilatorio obstructivo moderado no reversible (pruebas realizadas con espirómetro Jaeger utilizando valores de referencia de la normativa SEPAR). El test de difusión y la fracción exhalada de óxido nítrico fueron normales. La tomografía axial computarizada torácica presentó parénquima pulmonar normal con signos de atrapamiento aéreo. Con los resultados de las espirometrías, se pensó al inicio en un patrón pulmonar mixto con componente restrictivo, pero la pletismografía con valores pulmonares totales normales descartó un verdadero patrón restrictivo, y se confirmó así un déficit ventilatorio obstructivo moderado no reversible con marcado atrapamiento aéreo.

Los estudios complementarios, incluidos el test del sudor, estudio alergológico (pruebas cutáneas de alergia [*prick test*] a neumoalergenos e IgE en sangre), estudio de la inmunidad (inmunoglobulinas, subpoblaciones linfocitarias y complemento), y ecografías cardiaca y abdominal, fueron normales. Se inició tratamiento inhalado combinado (corticoide inhalado y broncodilatador de acción larga) a dosis bajas sin mejora inicial, con persistencia de la disnea y empeoramiento progresivo en las pruebas de función respiratoria. La paciente fue seguida de manera estrecha y se pautó un ciclo de corticoide oral, azitromicina alterna, montelukast, tratamiento inhalado combinado a altas dosis y fisioterapia respiratoria. La espirometría basal forzada presentó una recuperación lenta pero progresiva de los valores (CVF 92 %, VEF<sub>1</sub> 88 %, y VEF<sub>1</sub> / CVF 81 %).

Actualmente, la paciente tiene 12 años (peso: 49,9 kg [Pc 65]; talla: 143,6 cm [Pc 10]; índice de masa corporal: 24,2 kg/m<sup>2</sup> [Pc 75-90], DE: +1,9), está cursando en pubertad y no ha tenido la menarquia. Presenta valores normales de función pulmonar y la disnea de esfuerzo ha desaparecido. El tratamiento respiratorio se pudo

disminuir, y sigue solo con tratamiento inhalado combinado a dosis bajas.

## DISCUSIÓN

En primer lugar, nos parece importante resaltar el diagnóstico diferencial de esta patología infrecuente, debido a que el fenotipo de la acrodisostosis se parece al clásicamente llamado "fenotipo Albright" (talla baja, cara redondeada, obesidad, y braquidactilia).<sup>9,10</sup> Por este motivo, no es raro que en el diagnóstico diferencial de estos pacientes se incluya el pseudohipoparatiroidismo, un trastorno endocrino debido a la resistencia de la PTH en sus órganos diana que causa hipocalcemia e hiperfosfatemia.<sup>11,12</sup> En estos casos, es importante analizar en primer lugar el locus *GNAS* y en caso de no hallarse ninguna alteración, continuar el análisis de otras alteraciones más infrecuentes de la vía AMPc/PKA, como los genes *PPKAR1A* y *PDE4D*.<sup>13,14</sup>

Además, queremos destacar la peculiaridad de nuestro caso, que radica en la asociación con un patrón pulmonar obstructivo con una limitación marcada de la actividad física, que no conocemos haya sido descrita previamente. Es frecuente encontrar alteraciones respiratorias asociadas o no a hipoplasia pulmonar, en pacientes con otras displasias esqueléticas, principalmente trastornos asociados a anomalías del desarrollo torácico, con tórax en campana, estrechez o malformaciones torácicas que limitan el crecimiento pulmonar y asocian patrones ventilatorios restrictivos y mala dinámica ventilatoria.<sup>15</sup> Sin embargo, no se encontró en la literatura revisada artículos que mencionen una asociación entre acrodisostosis y compromiso de la función pulmonar.

La paciente presentó un patrón obstructivo con empeoramiento progresivo y sin respuesta a broncodilatadores de acción corta, pero tras la fisioterapia respiratoria y el tratamiento de base, la evolución ha sido buena. En los últimos controles, la función pulmonar se ha normalizado y la niña permanece asintomática.

Consideramos que la publicación de este caso, donde reportamos una asociación infrecuente entre acrodisostosis y enfermedad pulmonar, puede ser de interés para profundizar en el conocimiento de esta enfermedad poco común. Es importante también resaltar la importancia del seguimiento multidisciplinar de estos pacientes, que deberían ser controlados en un centro hospitalario de tercer nivel que garantice su adecuado seguimiento por los diferentes especialistas, proporcionado una atención integral.

Los pacientes con alteraciones esqueléticas y trastornos hormonales pueden tener patología pulmonar asociada. Por este motivo, es importante incluir en sus protocolos de seguimiento el control regular de su capacidad pulmonar mediante pruebas de función pulmonar.

Son necesarios estudios de series de casos y estudios de colaboración entre distintos centros y distintos países, para comprender mejor este tipo de enfermedades infrecuentes y establecer mejores protocolos de seguimiento y tratamiento a nivel respiratorio. ■

## REFERENCIAS

- Steiner RD, Pagon RA. Autosomal dominant transmission of acrodysostosis. *Clin Dysmorphol*. 1992; 1(4):201-6.
- Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. 2019; 179(12):2393-419.
- Maroteaux P, Malamut G. L'acrodysostose. *Presse Med*. 1968; 76(46):2189-92.
- Robinow M, Pfeiffer RA, Gorlin RJ, McKusick VA, et al. Acrodysostosis: a syndrome of peripheral dysostosis, nasal hypoplasia, and mental retardation. *Am J Dis Child*. 1971; 121(3):195-203.
- Michot C, Le Goff C, Goldenberg A, Abhyankar A, et al. Exome sequencing identifies PDE4D mutations as another cause of acrodysostosis. *Am J Hum Genet*. 2012; 90(4):740-5.
- Linglart A, Menguy C, Couvineau A, Auzan C, et al. Recurrent PRKAR1A mutation in acrodysostosis with hormone resistance. *N Eng J Med*. 2011; 364(23):2218-26.
- Offiah AC, Hall CM. The radiologic diagnosis of skeletal dysplasias: past, present and future. *Pediatr Radiol*. 2020; 50(12):1650-7.
- Lee H, Graham JM Jr, Rimoin DL, Lachman RS, et al. Exome sequencing identifies PDE4D mutations in acrodysostosis. *Am J Hum Genet*. 2012; 90(4):746-51.
- Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev*. 2001; 22(5):675-705.
- Martos-Moreno GA, Lecumberri B, Pérez de Nanclares G. Implicaciones en pediatría del primer consenso internacional para el diagnóstico y asistencia a pacientes con pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90(2):125.e1-12.
- Mantovani G, Spada A. Mutations in the Gs gene causing hormone resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006; 20(5):501-13.
- Liu J, Erlichman B, Weinstein LS. The stimulatory G protein alpha-subunit Gs alpha is imprinted in human thyroid glands: implications for thyroid function in pseudohypoparathyroidism types 1A and 1B. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(9):4336-41.
- Domínguez García A, Castaño González LA, Pérez-Nanclares G, Quinteiro González S, et al. Aspectos clínicos en dos casos de pseudohipoparatiroidismo (1a y 1b) y estudio molecular del locus GNAS. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79(5):319-24.
- Michot C, Le Goff C, Blair E, Blanchet P et al. Expanding the phenotypic spectrum of variants in PDE4D/PRKAR1A: from acrodysostosis to acroscyphodysplasia. *Eur J Hum Genet*. 2018; 26(11):1611-22.
- Alapati D, Shaffer TH. Skeletal Dysplasia: Respiratory Management during Infancy. *Respir Med*. 2017; 131:18-26.

# Neumonitis química grave secundaria a la inhalación de talco. A propósito de un caso pediátrico

*Severe chemical pneumonitis secondary to talc inhalation. A pediatric case*

Dra. Agustina Teves Echazú<sup>a</sup>, Dr. Javier Fain<sup>a</sup>, Dr. Rodolfo P. Moreno<sup>a</sup>, Dr. Alberto Hernández<sup>a</sup>,  
Dra. Cecilia Seligra<sup>a</sup> y Dr. Gustavo Cardigni<sup>a</sup>

## RESUMEN

El talco, un silicato de magnesio hidratado, formó parte durante décadas del cuidado tradicional de lactantes y niños pequeños. Si bien en los niños su inhalación aguda, que suele ser accidental durante el cambio de pañales, no es frecuente, es una condición potencialmente peligrosa, que puede provocar dificultad respiratoria grave e incluso cuadros mortales.

Se describe el grave compromiso respiratorio por neumonitis química asociado con la inhalación accidental de talco en un lactante de 14 meses. El niño presentó un cuadro de dificultad respiratoria con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) durante una semana. En cuanto al tratamiento, no existe un estándar, se utilizaron antibióticos y corticoides sistémicos y aerosolterapia. No presentó complicaciones en otros órganos o sistemas. Su evolución fue favorable, se pudo externar al décimo día de internación y presentó posteriormente episodios aislados de hiperreactividad bronquial.

**Palabras clave:** *neumonía por aspiración, talco, inhalación.*

## ABSTRACT

Talc is a hydrated magnesium silicate. It was part of traditional infant and young child care for decades. In children, its acute inhalation, generally accidental during diaper changes, although not frequent, is a potentially dangerous condition, and can cause severe respiratory distress and even death.

We describe the case of a 14-month child who had an accidental inhalation of talc, chemical pneumonitis and severe respiratory compromise.

The patient had acute respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation for one week. There is no standard treatment, we used systemic antibiotics and corticosteroids and aerosol therapy. He did not have complications in other organs or systems.

He was hospitalized for ten days. In the follow up, he had isolated episodes of bronchial hyperresponsiveness.

**Key words:** *pneumonia aspiration, talc, inhalation.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e345>

a. Servicio de Pediatría, Sanatorio de la Trinidad Palermo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

## Correspondencia:

Dra. Agustina Teves Echazú: [agustinatevesechazu@gmail.com](mailto:agustinatevesechazu@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar.

Recibido: 27-8-2020

Aceptado: 22-2-2021

**Cómo citar:** Teves Echazú A, Fain J, Moreno RP, Hernández A, et al. Neumonitis química grave secundaria a la inhalación de talco. A propósito de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(4):e345-e348.

## INTRODUCCIÓN

El talco es un polvo natural y seleccionado de silicato de magnesio hidratado que puede contener cantidades variables de minerales asociados; es blanco, ligero, homogéneo, untuoso al tacto, no abrasivo e insoluble en agua.<sup>1</sup> Tiene múltiples usos en la industria, entre ellos productos farmacéuticos y cosméticos.

Se introdujo en 1893 como talco para bebés y ha sido durante décadas parte del cuidado tradicional de estos.<sup>2</sup> Aunque infrecuente, su inhalación aguda, generalmente accidental durante el cambio de pañales, es un cuadro peligroso.<sup>3</sup> Puede producir alteraciones respiratorias graves y existen, incluso, informes de casos mortales.<sup>4-6</sup>

Por este motivo, consideramos de importancia que los médicos que atienden niños lo conozcan, tanto para la atención en la emergencia como para prevenir estos cuadros y desaconsejar el uso de productos con talco que no resultan indispensables para el cuidado de los lactantes.

Se describe el compromiso respiratorio por neumonitis química asociado con la inhalación accidental de talco en un lactante.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 14 meses, previamente sano, que sufrió la caída de un recipiente con talco sobre su rostro, durante el cambio de pañales, y lo inhaló. Inmediatamente, comenzó con accesos de tos seguidos de un vómito con contenido de talco. El compuesto inhalado contenía principalmente óxido de cinc, ácido bórico, undecilenato de cinc y talco como excipiente.

Los padres consultaron una hora después de ocurrido el episodio. El niño se encontraba hiporreactivo, pálido y con dificultad respiratoria leve. Se le colocó oxígeno y se realizó radiografía de tórax, en la que no se observó compromiso pleuropulmonar.

En las siguientes 2 horas, empeoró la mecánica ventilatoria de manera progresiva y presentó deterioro del sensorio, por lo cual se realizó intubación endotraqueal y se inició asistencia respiratoria mecánica (ARM). En la laringoscopia, se observaron restos de talco y edema de la vía aérea.

Permaneció con requerimiento de ARM durante 6 días por insuficiencia respiratoria hipoxémica. En las sucesivas radiografías de tórax, presentó una atelectasia persistente en el campo pulmonar inferior derecho (*Figura 1*).

Cursó sin repercusión hemodinámica ni alteraciones en otros órganos o sistemas.

Por el antecedente de vómito y sospecha de aspiración, se tomaron aspirado traqueal y hemocultivos, y se medicó con antibióticos (ampicilina-sulbactam) durante 7 días, sin presentar rescate microbiológico. Recibió corticoides durante una semana. Se externó el día 10 de internación, sin otras complicaciones.

En el seguimiento realizado por su pediatra, dentro del año posterior a la internación, presentó episodios de hiperreactividad bronquial, de manejo ambulatorio, que podrían corresponder a posibles secuelas.

## DISCUSIÓN

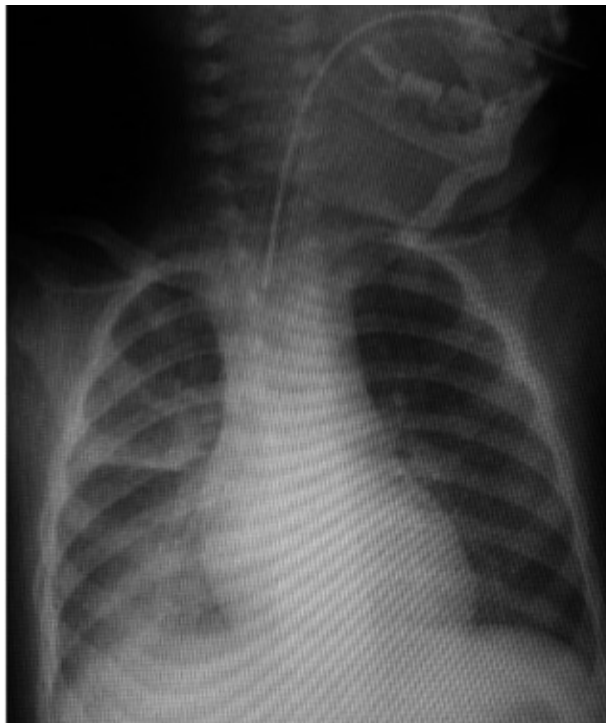
El talco utilizado en el cuidado de niños pequeños está compuesto principalmente por silicato de magnesio hidratado. Durante décadas, fue considerado un producto esencial en el cuidado tradicional de este grupo etario.

Existe escaso conocimiento tanto en la población como en la comunidad médica de los riesgos que existen en caso de inhalación accidental que, la mayoría de las veces, ocurre de manera accidental durante el cambio de pañales.<sup>3,7</sup>

Si bien este cuadro no es muy frecuente, pueden encontrarse en la literatura informes de casos<sup>3-10</sup> -la mayoría de los artículos datan de hace más de diez años- en los cuales la inhalación produjo tanto insuficiencia respiratoria como fallecimiento de pacientes.

Se trata de una patología de considerable gravedad. Por ello consideramos necesario que los médicos que atienden niños -tanto en el consultorio de seguimiento como en los servicios de emergencia- la conozcan; en el caso de los primeros, para que logren prevenirla y, en el caso de los segundos, para que puedan realizar un tratamiento oportuno.

FIGURA 1. Radiografía de tórax del paciente al tercer día de iniciada la asistencia respiratoria mecánica. Se observa tubo endotraqueal ortotópico, cisuritis derecha, atelectasia en el campo inferior derecho (impresión lóbulo medio)





El primer caso mortal informado en la bibliografía data de más de medio siglo (Cless y Anger, 1954).<sup>5</sup>

Brouillete et al., en una revisión de 24 casos, observaron una mortalidad del 20 %.<sup>5</sup> En 1991, Pairauddeun et al.<sup>3</sup> mencionan que hasta ese momento habían sido referidos 30 casos de inhalación de talco, 8 de los cuales culminaron en el fallecimiento de las víctimas.

Ambas revisiones datan de varias décadas atrás, con lo cual la mortalidad encontrada puede deberse no solo a la letalidad asociada con la inhalación de talco, sino también a la menor complejidad de los servicios de emergencias y terapias intensivas.

El talco es insoluble en agua, provoca la deshidratación de la superficie de la mucosa del árbol traqueobronquial, también altera la función ciliar impidiendo el aclaramiento del talco de las vías respiratorias. Por otra parte, una cantidad importante de talco puede producir obstrucción completa de la vía aérea pequeña, esto clínicamente se observa como zonas de atelectasias y otras de enfisema.<sup>8,11</sup>

El surfactante alveolar, formado por fosfolípidos, apoproteínas del surfactante e iones, es un compuesto hidrofóbico que recubre la superficie alveolar y disminuye la tensión superficial de los alvéolos, facilitando la expansión y evitando el colapso de estos en la inspiración y la espiración, respectivamente.<sup>12</sup> Cuando el talco, luego de una inhalación, llega a las vías respiratorias inferiores, se une al surfactante y este último pierde su función habitual.<sup>7,8</sup> De esta manera, los sectores de pulmón afectados ven dificultada la expansión normal y se generan atelectasias.

En los casos fatales en los que se realizaron autopsias, en la macroscopía se describen exudados inflamatorios "pegajosos" en laringe, bronquios y bronquiolos con obstrucción de las vías aéreas más distales, pulmones voluminosos con regiones de atelectasias y enfisema compensatorio. En la microscopía se observa descamación celular, infiltrado leucocitario, partículas y fragmentos de talco tanto en el exudado bronquial y peribronquial como en las regiones de atelectasia.<sup>9,10</sup>

El cuadro clínico descrito en la bibliografía<sup>3-10</sup> es similar al que presentó nuestro paciente: vómitos y tos poco tiempo luego de la inhalación, y posteriormente progresión de insuficiencia respiratoria aguda, que en muchos casos requiere ARM. Puede existir un período con escasa

sintomatología respiratoria entre la inhalación y el desarrollo de la dificultad respiratoria aguda.<sup>3,5,10,11,13</sup>

Si bien no existe un tratamiento específico, se describe el uso de antibióticos y corticoides sistémicos, tratamiento local con aerosolterapia (salbutamol, budesonide) y en algunos casos la realización de broncoscopia con lavado broncoalveolar.<sup>3,10,11,13</sup> Esta última es cuestionada por algunos autores, quienes la consideran inefectiva para eliminar el talco de las vías respiratorias debido a su insolubilidad en agua.<sup>7,8,11,13</sup>

Matina et al.,<sup>13</sup> describen el caso de una niña de 18 meses a la cual, además del tratamiento previamente mencionado, se le realizó tratamiento local con surfactante inhalado, con buena respuesta. Por un lado, la inhalación de talco provocaría una depleción aguda de surfactante alveolar, que puede ser reemplazado por aporte exógeno. Por otro lado, por sus propiedades fisicoquímicas, este podría adsorber las partículas de talco, prevenir su depósito en la superficie alveolar y favorecer, posteriormente, su eliminación.

La mayoría de las publicaciones describen el cuadro agudo producido por la inhalación aguda. Cruthirds et al.,<sup>14</sup> refieren un caso de una paciente de 10 años que presenta fibrosis pulmonar difusa como secuela de aspiración masiva de talco a los 2 años de vida.

Otros dos autores, Reyes de la Rocha y Brown,<sup>7</sup> describen el caso de un niño de 16 meses con dificultad respiratoria por inhalación de talco, que requirió ARM y su seguimiento posterior. El niño tuvo una recuperación completa del cuadro, sin episodios respiratorios posteriores. A los 6 años se les realizaron pruebas de función pulmonar (capacidad de la difusión de monóxido de carbono y pletismografía pre- y posejercicio) tanto al niño como a su gemelo monocigótico. Ambos presentaron valores normales en todas las pruebas, considerándose entonces que la inhalación no tuvo consecuencias a largo plazo.

Los productos que contienen talco no suelen ser percibidos como un peligro ni por los padres ni por los médicos; sin embargo, teniendo en cuenta la posibilidad de cuadros graves asociados a la inhalación accidental, deberían ser considerados productos potencialmente peligrosos.<sup>5,6</sup>

Entendemos, al igual que otros autores,<sup>3,4</sup> que no es un producto esencial para el cuidado rutinario de la región del pañal de los lactantes, ya

que existen otras opciones iguales o más efectivas que no entrañan el riesgo potencial del talco.

De esta manera, los profesionales que participan en el cuidado de familias con niños pequeños deberían desaconsejar el uso de productos que contengan talco en su formulación, priorizar opciones más seguras y alertar a las familias que tengan productos con talco en sus hogares del riesgo que conlleva que queden al alcance de los niños pequeños. ■

## REFERENCIAS

1. Talco. En: Farmacopea Argentina. 7° ed. Vol. II. ANMAT. [Acceso: octubre de 2020]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip\\_pages/Farmacopea\\_Vol\\_II/files/assets/basic-html/page859.html](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip_pages/Farmacopea_Vol_II/files/assets/basic-html/page859.html)
2. Nelson L, Garlich F. Inhalation of baby powder. *Emerg Med.* 2011; 43(1):17-20.
3. Pairaudeau PW, Wilson RG, Hall MA, Milne M, Inhalation of baby powder: an unappreciated hazard. *BMJ.* 1991, 302(6786):1200-1.
4. Cotton W, Davidson P. Aspiration of baby powder. *N Engl J Med.* 1985; 313(26):1662.
5. Brouillette F, Weber ML. Massive aspiration of talcum powder by an infant. *Can Med Assoc J.* 1978; 119(4):354-5.
6. Molnar J, Nathenson G, Edberg S. Fatal Aspiration of Talcum Powder by a Child: report of a case. *N Eng J Med.* 1962; 266(1):36-7.
7. Reyes de la Rocha S, Brown MA. Normal pulmonary function after baby powder inhalation causing adult respiratory distress syndrome. *Pediatr Emerg Care.* 1989; 5(1):43-8.
8. Motomatsu K, Adachi H, Uno T. Two infant deaths after inhaling baby powder. *Chest.* 1979; 75(4):448-50.
9. Accidental inhalation of talcum powder. *Br Med J.* 1969; 4(5674):5-6.
10. Lund JS, Feldt-Rasmussen M. Accidental aspiration of talc. Report of a case in a two year old child. *Acta Paediatr Scand.* 1969; 58(3):295-6.
11. Hollinger MA. Pulmonary toxicity of inhaled and intravenous talc. *Toxicol Lett.* 1990; 52(2):121-7.
12. Hall JE. Respiración. En: Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica. 12° ed. Barcelona: Elsevier/Saunders; 2011. Pág. 468.
13. Matina F, Collura M, Maggio MC, Vitulo P, et al. Inhaled surfactant in the treatment of accidental talc powder inhalation, a new case report. *Ital J Pediatr.* 2011; 37:47.
14. Cruthirds TP, Cole FH, Paul RN. Pulmonary talcosis as a result of massive aspiration of baby powder. *South Med J.* 1977; 70(5):626-8.

# Rabdomiosarcoma alveolar con metástasis cardíaca en un paciente pediátrico

## *Alveolar rhabdomyosarcoma with cardiac metastasis in a pediatric patient*

Dr. Diego S. Vanella<sup>a</sup>, Dr. Abelardo Marengo<sup>a</sup>, Dra. Julia Blando<sup>a</sup> y Dra. Alejandra Villa<sup>a</sup>

### RESUMEN

El rabdomiosarcoma es el tumor maligno de partes blandas más frecuente en la edad pediátrica. Puede afectar cualquier localización anatómica. El subtipo histológico alveolar suele causar lesiones en las extremidades en niños de mayor edad. Los sitios metastásicos más frecuentes son el pulmón, la médula ósea, el hueso y los ganglios linfáticos.

Describimos el caso de un paciente con rabdomiosarcoma alveolar (RA) con metástasis cardíaca, una presentación poco frecuente de la patología.

**Palabras clave:** rabdomiosarcoma alveolar, metástasis de la neoplasia, corazón, pediatría.

### ABSTRACT

Rhabdomyosarcoma is the most common malignant soft tissue tumor in pediatric age. It can affect any anatomical location. Alveolar histological subtype usually presents lesions on the extremities in older children. The most common metastatic sites are the lung, bone marrow, bone and lymph node.

We describe a case of alveolar rhabdomyosarcoma with cardiac metastasis in a pediatric patient, a rare presentation of the pathology.

**Key words:** alveolar rhabdomyosarcoma, neoplasm metastasis, heart, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e349>

**Cómo citar:** Vanella DS, Marengo A, Blando J, Villa A. Rabdomiosarcoma alveolar con metástasis cardíaca en un paciente pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e349-e352.

### INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas corresponden al 7 % de todos los tumores malignos de la infancia. El 50 % de los pacientes pediátricos con sarcoma de partes blandas tienen un rabdomiosarcoma, un tumor maligno de alto grado en el cual las células tienden a una diferenciación miogénica.

Existen dos subtipos histológicos principales: embrionario y alveolar.

El subtipo embrionario es 2,5 veces más frecuente que el alveolar, y es el más frecuente en la primera infancia, su prevalencia se equipara en la segunda infancia; en la adolescencia predomina el subtipo alveolar.

Puede localizarse en cualquier sitio anatómico. Los sitios más comunes dependen del subtipo histológico: el embrionario suele presentarse a nivel de cabeza y cuello, o en la vía urinaria; el subtipo alveolar típicamente emerge en las extremidades.

Al momento del diagnóstico, el 15 % de los pacientes se presentan con metástasis; los sitios más frecuentes son el pulmón, la médula ósea, el hueso y los ganglios linfáticos.<sup>1</sup>

Las metástasis cardíacas son raras y se pueden presentar en el miocardio, el pericardio o los grandes vasos. Los sarcomas son los tumores más asociados con esta presentación infrecuente.<sup>2</sup>

El pronóstico depende del estadio de la enfermedad, determinado principalmente por la variante histológica, el tamaño tumoral, la afectación de ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis.<sup>1</sup>

Describimos el caso de un paciente con rabdomiosarcoma alveolar (RA) con metástasis cardíaca, una presentación poco frecuente de la patología.

### REPORTE DEL CASO

Paciente de 8 años de sexo masculino, cuya enfermedad comenzó 5 meses antes de la consulta con una lesión en el *hallux* y la región plantar del pie derecho. En ese momento, se interpretó el cuadro como una celulitis, por la que recibió tratamiento con antibióticos en tres

a. Servicio de Cardiología Infantil.  
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan",  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

#### Correspondencia:

Dr. Diego S. Vanella: [dvanella@gmail.com](mailto:dvanella@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 14-9-2020

Aceptado: 10-2-2021

oportunidades. La lesión progresó y aparecieron lesiones nuevas en las zonas poplíteas e inguinal homolaterales a la lesión del pie. Se internó y se realizó biopsia de la lesión, que reveló la presencia de un rhabdomioma alveolar.

Consultó en nuestro centro acompañado de sus padres con la intención de revalorar el diagnóstico e iniciar tratamiento en nuestra institución.

Entre los antecedentes personales se destaca una convulsión febril al año y medio de vida y diagnóstico de trastorno del espectro autista a los 5 años, sin tratamiento farmacológico y sin otros hallazgos asociados. No se destacan otros antecedentes personales ni familiares.

Los síntomas principales eran el dolor al contacto y al movimiento del miembro inferior derecho. No presentaba otros síntomas.

Al examen físico se encontraba eutrófico, con un peso de 31 kg (Pc 75) y una talla de 1,25 m (Pc 50), con dificultades para la movilización por el compromiso tumoral del miembro inferior derecho con lesiones a nivel plantar, poplíteo e inguinal; hemodinámicamente estable, toleraba el decúbito, normotenso, con pulso irregular, sin edemas o hepatomegalia; a la auscultación cardíaca presentaba ruidos normofonéticos, con ritmo irregular y sin soplos.

Se confirmó el diagnóstico de RA y se completaron los estudios de estadificación (tomografía axial computada de tórax, punción aspiración de médula ósea, tomografía con emisión de positrones corporal total), que mostraron compromiso muscular del pie, región poplíteas y raíz del muslo derecho con extensión retroperitoneal, con metástasis óseas, ganglionar y una lesión tumoral a nivel del tabique interventricular.

En la radiografía de tórax, no se observaba cardiomegalia ni alteraciones en el parénquima pulmonar.

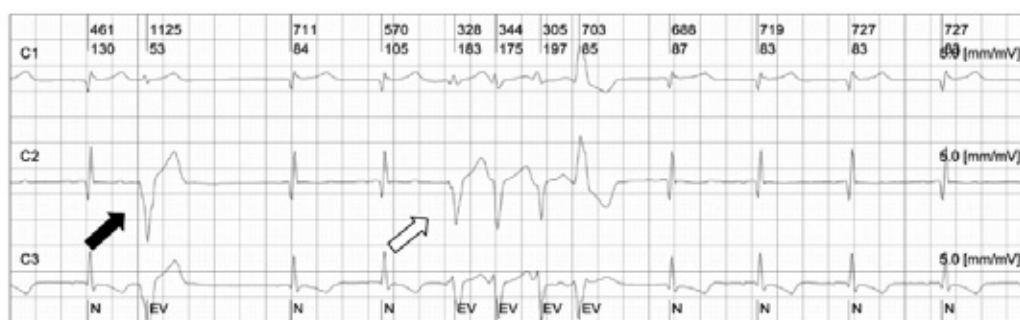
En el electrocardiograma (ECG) se evidenció ritmo sinusal predominante con arritmia ventricular caracterizada por extrasístoles ventriculares polimorfas, con salvas de taquicardia ventricular no sostenida. Se indicó atenolol 1 mg/kg/día. Posteriormente, se realizó un Holter de ECG con hallazgos similares (Figura 1), por lo que se agregó amiodarona 10 mg/kg/día al esquema terapéutico.

Se realizó ecocardiograma Doppler color en el que se observó una lesión redondeada única a nivel del tabique interventricular basal, sin obstrucción a los flujos de entrada ni de salida ventriculares, sin compromiso de la función sistólica y sin derrame pericárdico (Figura 2).

Se complementó la evaluación cardiológica con una resonancia nuclear magnética (RNM) con caracterización tisular que evidenció una tumoración redondeada de aproximadamente 22 mm de diámetro en diástole, hipointensa en las secuencias de cine, isointensa en T1, hiperintensa en T2, sin signos de infiltración grasa, que no se perfunde y presenta realce tardío positivo en parches; dichos hallazgos son compatibles con malignidad (Figura 3).

El paciente se presentó en ateneo interdisciplinario, en el que se concluyó que se trata de un niño con RA metastásico en estadio IV, por lo que se inició tratamiento con quimioterapia (protocolo EpSSG 2005). Con respecto a la lesión tumoral cardíaca, se decidió aguardar a la respuesta a la quimioterapia, ya que no produce obstrucción al flujo y se puede controlar la arritmia con tratamiento farmacológico. Se evaluaron interacciones entre la medicación

FIGURA 1. Se observa trazado de Holter de electrocardiograma que evidencia ritmo sinusal, con presencia de extrasístole ventricular (flecha rellena) y episodio de taquicardia ventricular no sostenida polimorfa (flecha blanca).





antiarrítmica y la quimioterapia; se comprobó que la amiodarona podría elevar los efectos de la doxorubicina, por lo que se realizó seguimiento cercano de los efectos secundarios.

Al momento del reporte, a 7 meses de iniciado el tratamiento, el paciente recibió 6 ciclos de quimioterapia con dosis de antraciclínicos (doxorubicina) acumuladas de 180 mg/m<sup>2</sup>, es valorado con progresión del tumor primario a nivel inguinal, por lo que inició tratamiento de segunda línea para el control local con radioterapia. A nivel cardíaco, presentó cambios significativos en el tamaño de la lesión por ecocardiograma que se confirman mediante resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca, con una disminución de tamaño del área del realce tardío y diferente caracterización tisular relacionada con el tratamiento. Esto podría ser compatible con una disminución franca o ausencia de tumor y presencia de tejido cicatricial. En el Holter de ECG de 24 horas solo presentó extrasístoles ventriculares aisladas. Se mantuvo la medicación antiarrítmica en iguales dosis.

A partir de las indicaciones del servicio de oncología, referente del paciente, continuó en seguimiento multidisciplinario.

## DISCUSIÓN

Se presentó el caso de un paciente con RA metastásico con una lesión en el tabique interventricular que provoca una arritmia ventricular, lo que llevó a la evaluación de las conductas terapéuticas en función del pronóstico de la patología.

La estratificación de riesgo es importante

para determinar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con rhabdomyosarcoma. Existen 4 estadios (I a IV) que están determinados por el sitio anatómico del tumor primario, el tamaño, el compromiso de ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis. En el caso de los pacientes con estadio IV de la enfermedad, se propone tratamiento con quimioterapia a sabiendas de que los resultados a lo largo de los últimos años para este grupo de pacientes no son buenos, con una supervivencia global a los 3 años del 25%.<sup>1</sup>

A nivel cardíaco, puede presentarse como un tumor primario o metastásico. Un estudio que describe una serie de 23 pacientes con rhabdomyosarcoma metastásico, de los cuales 8 presentaban compromiso miocárdico o pericárdico en la autopsia, concluye que, en todos los casos de metástasis cardíaca, también existía compromiso a nivel pulmonar, óseo, ganglios linfáticos y médula ósea.<sup>3</sup> En nuestro caso, se descartó compromiso metastásico a nivel pulmonar y de la médula ósea.

La signosintomatología de los tumores cardíacos depende de la ubicación, del tamaño tumoral y su extensión, y pueden presentarse con soplo, cianosis, arritmias (auriculares, ventriculares, Wolff-Parkinson-White), insuficiencia cardíaca congestiva, dificultad respiratoria, derrame pericárdico, accidente cerebrovascular, síncope o muerte súbita.<sup>4</sup> Las lesiones ubicadas en el tabique interventricular suelen estar asociadas con la presencia de alguna manifestación clínica.<sup>5</sup> El hallazgo clínico de nuestro paciente se corresponde con pulso y

Figura 3. Resonancia magnética nuclear cardíaca, corte coronal que pone de manifiesto la lesión tumoral (flecha).

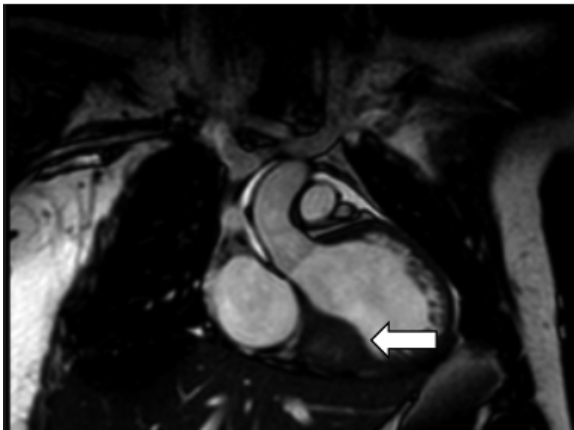
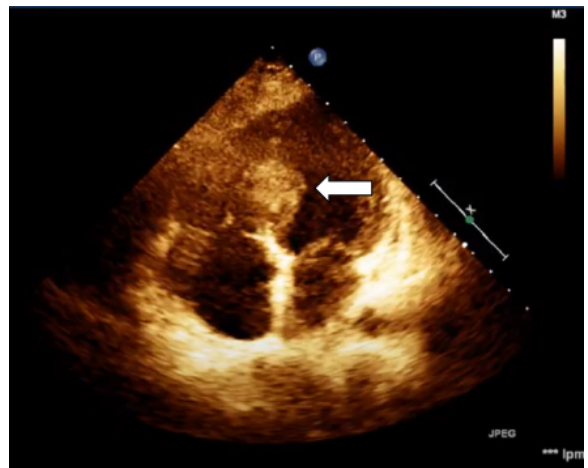


Figura 2. Ecocardiograma, eje de 4 cámaras apical que evidencia la lesión a nivel del tabique interventricular (flecha).



auscultación de un ritmo irregular, con una arritmia ventricular asociada a una lesión a nivel interventricular.

El ecocardiograma es el estudio diagnóstico inicial no invasivo más utilizado, ya que es de bajo costo, permite analizar el tamaño, la ubicación y el compromiso hemodinámico de la lesión, así como su seguimiento. Por otro lado, la RNM es el estudio de imágenes más sensible ya que, con las técnicas adecuadas, puede incluso correlacionarse con el tipo histológico del tumor.<sup>6</sup> Se realizaron ambos estudios. La ecocardiografía brindó la información inicial, mientras que la resonancia, si bien evidenció que se trataba de una lesión maligna, no logró aproximar la variante histológica debido a que los hallazgos se comparten con otras patologías malignas.

Un estudio descriptivo en pediatría reporta que hasta un 25 % de los pacientes con tumores cardíacos pueden presentarse con arritmia. Las posibilidades terapéuticas para el control de esta son: medicación antiarrítmica, colocación de un cardiodesfibrilador implantable, ablación con catéter, exéresis quirúrgica e, incluso, el trasplante cardíaco. Se encuentra descrito el manejo de las arritmias ventriculares de alto riesgo dentro del grupo de los fibromas, con una tendencia a la resolución quirúrgica de estas, con baja incidencia de complicaciones posoperatorias.<sup>7</sup> Una revisión sistemática demostró que la intervención quirúrgica se definía por “síntomatología clínica”, representada principalmente por obstrucciones a los tractos de salida con compromiso hemodinámico o arritmias.<sup>4</sup> En nuestro caso, la decisión del manejo farmacológico de la arritmia se determinó en función del estadio avanzado de la enfermedad y teniendo en cuenta la morbilidad que implica una resolución quirúrgica debido a la localización anatómica.

Cabe destacar que la presentación del paciente en ateneo interdisciplinario nos permitió comprender el pronóstico y la evolución de la enfermedad para ofrecer, según nuestra visión, la terapéutica más adecuada, con disminución de la morbilidad en una patología con pronóstico desfavorable. ■

### Agradecimientos

A los servicios de Cardiología y Electrofisiología Infantil del Hospital Juan P. Garrahan.

A la residencia de Cardiología Infantil.

### REFERENCIAS

1. Skapek SX, Ferrari A, Gupta AA, Lupo PJ, et al. Rhabdomyosarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1):1.
2. Uzun O, Wilson DG, Vujanic GM, Parsons JM, et al. Cardiac tumours in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:11.
3. Pratt CB, Dugger DL, Johnson WW, Ainger LE. Metastatic involvement of the heart in childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer*. 1973; 31(6):1492-7.
4. Tzani A, Doulamis IP, Mylonas KS, Avgerinos DV, et al. Cardiac Tumors in Pediatric Patients: A Systematic Review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2017; 8(5):624-32.
5. Altunbaşak S, Demirtaş M, Tunali N, Zorludemir S, Polat S. Primary rhabdomyosarcoma of the heart presenting with increased intracranial pressure. *Pediatr Cardiol*. 1996; 17(4):260-4.
6. Beroukhim RS, Prakash A, Buechel ER, Cava JR, et al. Characterization of cardiac tumors in children by cardiovascular magnetic resonance imaging: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(10):1044-54.
7. Miyake CY, Del Nido PJ, Alexander ME, Cecchin F, et al. Cardiac tumors and associated arrhythmias in pediatric patients, with observations on surgical therapy for ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(18):1903-9.

# Bradicardia sinusal inducida por corticoesteroides en un niño con insuficiencia suprarrenal y septicemia

## *Corticosteroid-induced sinus bradycardia in a young boy with adrenal insufficiency and sepsis*

Dra. Emine A. Cimbek<sup>a</sup>, Dra. Gülay Kaya<sup>b</sup>, Dr. Mehmet A. Öztürk<sup>c</sup>, Prof. Embiya Dilber<sup>d</sup> y Prof. Gülay Karagüzel<sup>e</sup>

### RESUMEN

La bibliografía no incluye frecuentemente alteraciones en el ritmo cardíaco de los pacientes que reciben corticoesteroides; se desconoce su mecanismo exacto. En este artículo, presentamos el caso de un paciente con bradicardia sinusal asociada con una dosis de estrés de corticoesteroides. Se ingresó a un niño de 9 años con antecedentes de panhipopituitarismo con gastroenteritis y neumonía y presentó choque séptico el día de la hospitalización. El tratamiento con líquidos intravenosos, dosis de estrés de hidrocortisona y antibióticos permitió la recuperación. Sin embargo, luego se documentó bradicardia sinusal con una frecuencia cardíaca de 45 latidos por minuto. Esta se resolvió después de reducir gradualmente la hidrocortisona. La bradicardia sinusal inducida por corticoesteroides es un efecto adverso que suele resolverse tras interrumpir el tratamiento. Se debe considerar el monitoreo hemodinámico en estos casos. Este es el primer informe de bradicardia sinusal posterior al uso de hidrocortisona en niños con insuficiencia suprarrenal.

**Palabras clave:** corticoesteroides, bradicardia, insuficiencia suprarrenal.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e353>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e353>

**Cómo citar:** Cimbek EA, Kaya G, Öztürk MA, Dilber E, Karagüzel G. Bradicardia sinusal inducida por corticoesteroides en un niño con insuficiencia suprarrenal y septicemia. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e353-e356.

- Karadeniz Teknik Üniversitesi, Facultad de Medicina, Departamento de Endocrinología Pediátrica, Trebisonda, Turquía.
- Karadeniz Teknik Üniversitesi, Facultad de Medicina, División de Pediatría, Trebisonda, Turquía.
- İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Facultad de Medicina, División de Farmacología, Estambul, Turquía.
- Karadeniz Teknik Üniversitesi, Facultad de Medicina, Departamento de Cardiología Pediátrica, Trebisonda, Turquía.
- Karadeniz Teknik Üniversitesi, Facultad de Medicina, Departamento de Endocrinología Pediátrica, Trebisonda, Turquía.

### Correspondencia:

Dra. Emine A. Cimbek: [eminay89@yahoo.com](mailto:eminay89@yahoo.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** ninguno que declarar.

Recibido: 15-9-2020

Aceptado: 1-3-2021

### INTRODUCCIÓN

Los corticoesteroides son el tratamiento estándar para la insuficiencia suprarrenal. Para la insuficiencia suprarrenal primaria, la dosis de mantenimiento de hidrocortisona varía entre 8 mg/m<sup>2</sup>/día y 15 mg/m<sup>2</sup>/día, mientras que a los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria se les puede administrar una dosis de mantenimiento más baja. Se recomienda una dosis de estrés de hidrocortisona (50-100 mg/m<sup>2</sup>/dosis) en los pacientes con insuficiencia suprarrenal en situaciones donde se presentan factores de estrés físico, como una enfermedad crítica y cirugía, para prevenir y tratar una crisis suprarrenal.<sup>1</sup> La terapia “pulsada” o en dosis altas de corticoesteroides es una estrategia importante que se emplea en muchos trastornos, entre otros, trastornos musculoesqueléticos, dermatológicos, neurológicos, nefrológicos y neoplasias.<sup>2</sup>

Los corticoesteroides causan diversos efectos adversos, entre otros, hiperglucemia, hipertensión, aumento de peso, hiperlipidemia, mayor riesgo de infecciones, osteoporosis y depresión. Se informaron alteraciones en el ritmo cardíaco, tanto taquiarritmia como bradiarritmia, en menor medida. Según la bibliografía, la prednisona, prednisolona, metilprednisolona y dexametasona han sido implicadas como agentes causantes de bradicardia, pero la hidrocortisona se identificó solamente pocas veces.<sup>2-4</sup> No se han establecido el mecanismo estrecho de la bradicardia ni su relación con la dosis o la vía de administración.<sup>3,4</sup>

No se ha informado previamente bradicardia inducida por corticoesteroides en niños con insuficiencia suprarrenal. En este artículo, describimos el caso de un niño con insuficiencia suprarrenal que presentó bradicardia sinusal posterior a la administración de una dosis de estrés de hidrocortisona para tratar una septicemia en un cuadro crítico.

## Caso

Se presentó en la sala de emergencias un niño de 9 años con antecedentes de panhipopituitarismo secundario a hipoplasia hipofisaria que cursaba 1 día de fiebre, vómitos y diarrea. Cinco días antes, el paciente había sido atendido por tos; en ese momento, se le recetó claritromicina durante 5 días. Sin embargo, el paciente no toleró el tratamiento y parecía tener confusión y somnolencia en su hogar, por lo que su familia lo llevó al hospital. El paciente tenía antecedentes médicos importantes de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal y deficiencia de la hormona del crecimiento, todas afecciones adecuadamente controladas. Durante 4 años, el paciente había estado recibiendo levotiroxina (2,5 µg/kg) una vez al día, hidrocortisona (12 mg/m<sup>2</sup>/día) y hormona del crecimiento (0,033 mg/kg) al acostarse. No tenía ninguna enfermedad cardiovascular. La presión arterial era de 95/50 mmHg; la frecuencia cardíaca, 115 latidos por minuto (lpm); la temperatura, 38 °C; y la saturación de oxígeno, 99 % en aire ambiente. Medía 110 cm (percentil 25) y pesaba 23 kg (percentil 50). El paciente tenía deshidratación moderada, letargo, estertores gruesos en los pulmones y ruidos hidroaéreos aumentados. En los estudios diagnósticos (Tabla 1), había un aumento de la concentración de proteína C-reactiva y procalcitonina. En la radiografía de tórax, se observaron infiltrados pulmonares. Inicialmente, el paciente recibió una solución isotónica de cloruro de sodio y 50 mg/m<sup>2</sup> de hidrocortisona (succinato sódico) administradas mediante inyección intravenosa rápida. Treinta minutos después de la

administración, se detectó paro respiratorio con hipotensión (presión arterial de 65/40 mmHg) e hipoglucemia (30 mg/dl). Tras considerar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal aguda (crisis suprarrenal) y choque septicémico, se administró una segunda inyección intravenosa rápida de hidrocortisona y de solución isotónica de cloruro de sodio, además de suplementación con glucosa por vía parenteral. Se optó por iniciar la ventilación mecánica. Se administraron midazolam y fentanilo como sedación. Debido a que el paciente no respondió a la hidrocortisona como parte del tratamiento del choque refractario, se aumentó la dosis de hidrocortisona a 300 mg/m<sup>2</sup>/día administrada como infusión intravenosa continua. Se inició la administración de dopamina y se trasladó al paciente a la unidad de cuidados intensivos. Se inició la administración de ceftriaxona y metronidazol. La presión arterial del paciente mejoró con las dosis de estrés de corticoesteroides y la hidratación. Sin embargo, en las 24 horas posteriores al tratamiento, presentó bradicardia (una frecuencia cardíaca en estado de vigilia por debajo del intervalo normal para la edad, en este caso, 70 lpm), con una frecuencia cardíaca de 45 lpm. Se confirmó el diagnóstico de bradicardia sinusal con un electrocardiograma. El ecocardiograma transtorácico fue normal. El tratamiento con levotiroxina y hormona del crecimiento se inició tan pronto como se estabilizó el estado hemodinámico del paciente, y se agregó vancomicina al tratamiento el día 2.

El paciente siguió intubado hasta el día 3 y luego mostró una recuperación notable. Se interrumpió la dopamina. A pesar de interrumpir el midazolam y el fentanilo el día 3, que son medicamentos con efectos cronotrópicos negativos conocidos, la frecuencia cardíaca del paciente varió entre 35 lpm y 75 lpm. Si bien estaba asintomático, se le administró atropina una vez, el día 6, cuando se registró la frecuencia cardíaca más baja, 35 lpm, mientras recibía 100 mg/m<sup>2</sup>/día de hidrocortisona. Después de la administración de atropina, la frecuencia cardíaca fluctuó entre 50 lpm y 75 lpm. La infusión de hidrocortisona se redujo gradualmente a 25 mg/m<sup>2</sup>/día, y se pasó a hidrocortisona oral el día 10. La bradicardia se resolvió finalmente después de reducir gradualmente la dosis a 12 mg/m<sup>2</sup>/día el día 15. Cuando se evaluaron los medicamentos para determinar efectos cronotrópicos negativos, se identificaron la hidrocortisona y la vancomicina como potenciales causantes de bradicardia. Dado que la vancomicina se inició después de

Tabla 1. Datos de laboratorio del paciente al momento de la hospitalización

Valores del paciente	Intervalo de referencia	
Glucosa (mg/dl-mmol/l)	85-4,7	74-106
Sodio (mmol/l)	131	136-146
Potasio (mmol/l)	4	3,5-5,1
Creatinina (mg/dl)	0,73	0,67-1,17
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)	21	6-20
Hemoglobina (g/dl)	11,3	11-15
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /µl)	15,2	4,8-10,8
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /µl)	225	130-400
Proteína C-reactiva (mg/l)	141	<5
Procalcitonina (mg/l)	5,31	<0,5
pH arterial	7,35	7,35-7,45
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	18,4	22-26
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	31,3	32-48



documentar la bradicardia, se concluyó que el paciente había tenido bradicardia inducida por hidrocortisona. Durante el resto de la hospitalización del paciente, la frecuencia cardíaca se mantuvo dentro de los límites normales, y recibió el alta el día 17. Desde entonces (1 año), el paciente ha gozado de buena salud, sin problemas observados en los seguimientos con las unidades de endocrinología y cardiología.

## DISCUSIÓN

Los corticoesteroides pueden causar distintos tipos de arritmias. El efecto más grave observado fue la muerte súbita, aunque la presencia de enfermedades concurrentes significativas dificulta la determinación de la causalidad.<sup>2</sup> Vasheghani-Farahani y cols., incluyeron el monitoreo cardíaco de los pacientes con esclerosis múltiple que recibían dosis altas de metilprednisolona (1000 mg) por vía intravenosa. El tipo de arritmia observado con mayor frecuencia fue la taquicardia sinusal, que ocurrió en el 83,8 % de los pacientes. Se detectó bradicardia sinusal en el 41,9 % de los ritmos cardíacos registrados. Los otros tipos de arritmias cardíacas detectadas incluyeron pausa sinusal, bloqueo sinoauricular, fibrilación auricular y taquicardia ventricular.<sup>5</sup> Lucas y cols., publicaron el caso de una niña de 2 años que recibía tratamiento para un tumor neuroectodérmico primitivo que presentó choque después de recibir ondansetrón y dosis altas de metilprednisolona. Concluyeron que esta fue una reacción idiosincrásica a la administración rápida de terapia pulsada con corticoesteroides.<sup>6</sup>

Si bien en la bibliografía se describe la asociación entre la bradicardia y los corticoesteroides, esta no suele ser sintomática y pocas veces se detecta. La mayoría de los informes que describieron eventos cardiovasculares adversos incluyeron la administración intravenosa de dosis altas de corticoesteroides. Miura y cols. informaron bradicardia sinusal en el 82 % de los niños con enfermedad de Kawasaki que recibieron metilprednisolona intravenosa (30 mg/kg/día) durante 3 días.<sup>7</sup> Sin embargo, también surgieron casos durante la infusión de dosis bajas y la administración por vía oral. Nagakura y cols., demostraron una relación entre una dosis de 2 mg/kg/día de metilprednisolona y bradicardia en niños con enfermedad de Kawasaki.<sup>8</sup> Üsküdar y cols., observaron un paciente que tuvo bradicardia sinusal durante el tratamiento con 52 mg de metilprednisolona oral que había pasado a recibir prednisolona, pero

que volvió a presentar bradicardia y se recuperó recién tras reducir la dosis.<sup>3</sup>

Se postularon varias hipótesis para explicar el mecanismo de las alteraciones del ritmo cardíaco inducidas por corticoesteroides. Una explicación potencial es la bradicardia refleja mediada por barorreceptores en respuesta a la hipertensión, pero esto no se aplica a nuestro paciente, cuya presión arterial fue normal durante todo el período en que tuvo bradicardia.<sup>4</sup> Otro mecanismo potencial podría ser la mitigación de la respuesta cronotrópica a las catecolaminas debido a alteraciones en la sensibilidad de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos del miocardio y la acción directa sobre la membrana del miocardio.<sup>9</sup> Se ha propuesto que el ritmo cardíaco anormal podría ser consecuencia del daño directo transitorio en el miocardio.<sup>4</sup> Dado que el ecocardiograma de nuestro paciente era normal, esta explicación no es muy probable en nuestro caso. Los cambios transitorios en los electrolitos, en especial el potasio y el calcio, en la membrana celular del miocardio también podrían tener una función importante.<sup>4</sup> Si bien la concentración sérica de electrolitos de nuestro paciente era normal, se recomienda el monitoreo de los electrolitos durante el tratamiento con corticoesteroides en los pacientes con enfermedades preexistentes. Además, deben considerarse el monitoreo cardíaco y una velocidad de infusión lenta.<sup>10</sup>

La escala de Naranjo es una herramienta para evaluar la probabilidad de que ocurra una reacción adversa a un medicamento y determinar la causalidad, con un puntaje de 0 a 13. En nuestro caso, dada la sospecha de una reacción adversa a la hidrocortisona, el puntaje calculado fue 8, lo que indica causalidad probable.<sup>11</sup>

La mayoría de los casos de bradicardia sinusal inducida por corticoesteroides descritos en la bibliografía fueron bien tolerados, asintomáticos y tuvieron una recuperación espontánea en un período variable tras la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis.<sup>2,4</sup> En concordancia con la bibliografía, en nuestro paciente, la bradicardia se resolvió después de reducir gradualmente la dosis de hidrocortisona hasta llegar a una dosis fisiológica de reemplazo.

La bradicardia inducida por corticoesteroides no se detecta frecuentemente, pero es un efecto adverso potencialmente grave en los pacientes que reciben dosis altas o bajas de corticoesteroides, incluso durante un breve período o por vía oral. Dadas las alteraciones hemodinámicas potenciales en las enfermedades

críticas, incluida la septicemia en los niños con insuficiencia suprarrenal, es importante conocer los efectos secundarios cardiovasculares de las dosis de estrés de hidrocortisona. Con base en los factores específicos del paciente, incluidas las enfermedades concurrentes, se recomiendan una observación atenta y una velocidad de infusión lenta al administrar estos agentes. ■

## REFERENCIAS

1. Miller BS, Spencer SP, Geffner ME, Gourgari E, et al. Emergency management of adrenal insufficiency in children: advocating for treatment options in outpatient and field settings. *J Investig Med*. 2020; 68(1):16-25.
2. Stroeder J, Evans C, Mansell H. Corticosteroid-induced bradycardia: Case report and review of the literature. *Can Pharm J (Ott)*. 2015; 148(5):235-40.
3. Üsküdar Cansu D, Bodakçi E, Korkmaz C. Dose-dependent bradycardia as a rare side effect of corticosteroids: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2018; 38(12):2337-43.
4. Hasan AQ, Al-Khazraji A. Corticosteroids-induced bradycardia: a case report and literature review. *J Med Sci Clin Res*. 2016; 4(7):1566-9.
5. Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, Aghsaie A, et al. Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011; 309(1-2):75-8.
6. Lucas KG, Howrie DL, Phebus CK. Cardiorespiratory decompensation following methylprednisolone administration. *Pediatr Hematol Oncol*. 1993; 10(3):249-w55.
7. Miura M, Ohki H, Yoshihara S, Ueda H, et al. Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2005; 90(10):1096-7.
8. Nagakura A, Morikawa Y, Sakakibara H, Miura M. Bradycardia associated with prednisolone in children with severe Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2017; 185:106-11.
9. John PR, Khaladj-Ghom A, Still KL. Bradycardia Associated with Steroid Use for Laryngeal Edema in an Adult: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Cardiol*. 2016; 2016:9785467.
10. Chilkoti GT, Singh A, Mohta M, Saxena AK. Perioperative "stress dose" of corticosteroid: Pharmacological and clinical perspective. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019; 35(2):147-52.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30(2):239-45.

# Corticosteroid-induced sinus bradycardia in a young boy with adrenal insufficiency and sepsis

Emine A. Cimbek M.D.<sup>a</sup>, Gülay Kaya M.D.<sup>b</sup>, Mehmet A. Öztürk M.D.<sup>c</sup>, Embiya Dilber Prof.<sup>d</sup> and Gülay Karagüzel Prof.<sup>e</sup>

## ABSTRACT

The literature does not commonly describe cardiac rhythm disturbances, including bradycardia, in patients who are receiving corticosteroids, and the exact mechanism of such disturbances remains unknown. Herein, we present a case of sinus bradycardia associated with stress-dose corticosteroid therapy. A nine-year-old boy with a history of panhypopituitarism was admitted with gastroenteritis and pneumonia and developed septic shock on the day of admission. Management using intravenous fluids, stress doses of hydrocortisone, and antibiotics resulted in full recovery. However, within 24 hours following treatment, sinus bradycardia was documented, with a heart rate of 45 beats per minute (BPM). The bradycardia resolved after the dose of hydrocortisone was decreased gradually. Corticosteroid-induced sinus bradycardia is an adverse effect that usually resolves after corticosteroid treatment is discontinued. During stress-dose corticosteroid therapy, hemodynamic monitoring should be considered. To our knowledge, this is the first report of sinus bradycardia following the use of hydrocortisone in children who have adrenal insufficiency.

**Key words:** corticosteroid, bradycardia, adrenal insufficiency.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e353>

**To cite:** Cimbek EA, Kaya G, Öztürk MA, Dilber E, Karagüzel G. Corticosteroid-induced sinus bradycardia in a young boy with adrenal insufficiency and sepsis. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e353-e356.

- Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Trabzon, Turkey.
- Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Division of Pediatrics, Trabzon, Turkey.
- İstanbul University Cerrahpaşa, Faculty of Medicine, Division of Pharmacology, İstanbul, Turkey.
- Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology, Trabzon, Turkey.
- Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Trabzon, Turkey.

*E-mail address:*

Emine A. Cimbek, M.D.: [eminay89@yahoo.com](mailto:eminay89@yahoo.com)

*Funding:* None.

*Conflict of interest:* None.

Received: 9-15-2020

Accepted: 3-1-2021

## INTRODUCTION

Corticosteroids are the standard treatment for adrenal insufficiency (AI). For primary AI, the maintenance dose of hydrocortisone is from 8-15 mg/m<sup>2</sup>/day, while patients with secondary AI may be maintained on a lower dose. In patients with AI, stress dosing of hydrocortisone (50-100 mg/m<sup>2</sup>/dose) is recommended in situations of physical stressors such as critical illness and surgery to prevent and treat adrenal crisis.<sup>1</sup> High-dose, or "pulse," corticosteroid therapy (PST) is an important therapeutic strategy used in many disorders, including musculoskeletal, dermatological, neurological, nephrological, and neoplastic diseases.<sup>2</sup>

Corticosteroids have various adverse effects, including hyperglycemia, hypertension, weight gain, hyperlipidemia, increased risk of infections, osteoporosis, and depression. Cardiac rhythm disturbances, including both tachyarrhythmia and bradyarrhythmia, are known to a lesser extent. The literature has implicated prednisone, prednisolone, methylprednisolone, and dexamethasone as causative agents of bradycardia, but hydrocortisone has been identified only several times.<sup>2-4</sup> The intimate mechanism of bradycardia has not been elucidated, nor has its relationship to the dose or route of administration.<sup>3,4</sup>

Corticosteroid-induced bradycardia has not been previously reported in children with AI. Herein, we describe a young boy with AI who developed sinus bradycardia following stress dosing with hydrocortisone to manage sepsis in a critical setting.

## Case

A nine-year-old boy with a history of panhypopituitarism secondary to pituitary hypoplasia presented to the emergency department with a one-day history of fever, vomiting, and diarrhea. Five days prior, the patient had presented with coughing, at which time a five-day course of clarithromycin had been prescribed. However, the patient could not tolerate that treatment and appeared confused

and sleepy while at home, prompting his family to present to the hospital. The patient's medical history was significant for hypothyroidism, adrenal insufficiency, and growth hormone deficiency, all well controlled. For four years, the patient had been taking levothyroxine (2.5 µg/kg) once daily, hydrocortisone (12 mg/m<sup>2</sup>/day), and growth-hormone therapy (0.033 mg/kg) at bedtime. The patient had no cardiovascular disease. Blood pressure was 95/50 mmHg, heart rate 115 beats per minute (BPM), temperature 38 °C, and oxygen saturation 99 % on room air. Height and weight were 110 cm (25th percentile) and 23 kg (50th percentile), respectively. The patient was moderately dehydrated and lethargic, with coarse rales over the lungs and increased bowel sounds. The workup studies (Table 1) revealed elevated levels of C-reactive protein and procalcitonin. A chest radiograph showed pulmonary infiltrates. Initially, the patient received an isotonic sodium chloride bolus and 50 mg/m<sup>2</sup> of hydrocortisone (sodium succinate) as an intravenous bolus. Thirty minutes after admission, respiratory arrest with hypotension (blood pressure of 65/40 mmHg) and hypoglycemia (30 mg/dl) were detected. Considering the diagnosis of acute AI (adrenal crisis) and septic shock, a second hydrocortisone bolus and isotonic sodium chloride bolus were administered, as was parenteral glucose supplementation. Mechanical ventilatory support was decided on. Midazolam and fentanyl were administered for sedation. Due to the patient's lack of response to hydrocortisone as part of treatment for refractory shock, the hydrocortisone dose was increased to 300 mg/m<sup>2</sup>/day,

administered as a continuous intravenous infusion. Dopamine administration was begun, and the patient was transferred to the intensive care unit. Ceftriaxone and metronidazole were begun. The patient's blood pressure improved on stress doses of corticosteroid and hydration; however, within 24 hours following treatment, he developed bradycardia (a heart rate in the waking state below the normal range for age, which was a rate of 70 BPM in this case), with a heart rate of 45 BPM. An electrocardiogram confirmed a diagnosis of sinus bradycardia. Transthoracic echocardiogram was normal. Levothyroxine and growth-hormone therapies were initiated as soon as the patient's hemodynamic status was stabilized, and vancomycin was added to the therapy on day 2.

The patient remained intubated until day 3, after which he made remarkable recovery. Dopamine was discontinued. Despite discontinuation on day 3 of midazolam and fentanyl, which are known to have negative chronotropic effects, the patient's heart rate ranged between 35 and 75 BPM. Although he was asymptomatic, atropine was administered once, on day 6, when the patient's lowest heart rate was recorded as 35 BPM while receiving 100 mg/m<sup>2</sup>/day of hydrocortisone. After this atropine administration, the patient's heart rate fluctuated between 50 and 75 BPM. Hydrocortisone infusion was gradually tapered to 25 mg/m<sup>2</sup>/day, and the patient was transitioned to oral hydrocortisone on day 10. The bradycardia finally resolved after the dose was tapered to 12 mg/m<sup>2</sup>/day on day 15. When the medications were examined for negative chronotropy, hydrocortisone and vancomycin were identified as having the potential for bradycardia. Because vancomycin was begun after the documentation of bradycardia, it was concluded that the patient had experienced hydrocortisone-induced bradycardia. For the remainder of the patient's hospital stay, his heart rate remained within normal limits, and he was discharged on day 17. The patient has since (for one year) remained in good health, with no problems detected on follow-ups at the endocrinology and cardiology units.

## DISCUSSION

Corticosteroids may cause different types of arrhythmias. The most serious effect observed was sudden death, although the presence of significant coexisting diseases in that case makes it difficult to attribute causality.<sup>2</sup> Vasheghani-

TABLE 1. Laboratory data of patient at admission

Patient value	Reference range	
Glucose (mg/dL-mmol/L)	85-4.7	74-106
Sodium (mmol/L)	131	136-146
Potassium (mmol/L)	4	3.5-5.1
Creatinine (mg/dL)	0.73	0.67-1.17
Blood urea nitrogen (mg/dL)	21	6-20
Hemoglobin (g/dL)	11.3	11-15
Leukocyte (x10 <sup>3</sup> /microL)	15.2	4.8-10.8
Platelet (x10 <sup>3</sup> /microL)	225	130-400
C-reactive protein (mg/L)	141	<5
Procalcitonin (mg/L)	5.31	<0.5
Arterial pH	7.35	7.35-7.45
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	18.4	22-26
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	31.3	32-48



Farahani et al., performed cardiac monitoring in patients with multiple sclerosis who were receiving high doses of methylprednisolone (1000 mg) intravenously. The most common arrhythmia observed was sinus tachycardia, which occurred in 83.8 % of patients. Sinus bradycardia was detected in 41.9 % of the rhythms recorded. The other types of cardiac arrhythmias detected included sinus arrest, sinus exit block, atrial fibrillation, and ventricular tachycardia<sup>5</sup>. Lucas et al., published the case of a two-year-old girl treated for a primitive neuroectodermal tumor who developed shock after ondansetron and high-dose methylprednisolone were administered. They concluded that this was an idiosyncratic reaction to the rapid administration of PST.<sup>6</sup>

Although the literature describes the association between bradycardia and corticosteroids, it is rarely symptomatic and perhaps little detected. Most reports describing adverse cardiovascular events involved high-dose corticosteroids administered intravenously. Miura et al., reported sinus bradycardia in 82 % of children with Kawasaki disease who received intravenous methylprednisolone therapy (30 mg/kg/day) for three days.<sup>7</sup> However, cases have also emerged during infusion of low doses and using the oral route. Nagakura et al., showed that a dose of 2 mg/kg/day of methylprednisolone was related to bradycardia in children with Kawasaki disease.<sup>8</sup> Üsküdar et al., noted a patient who developed sinus bradycardia during treatment with 52 mg of oral methylprednisolone and who was shifted to prednisolone but developed bradycardia again and recovered only after dose reduction.<sup>3</sup>

Several hypotheses have been suggested to explain the mechanism of corticosteroid-induced rhythm disturbances. One potential explanation is baroreceptor-mediated reflex bradycardia in response to hypertension, but that is not applicable in our patient, whose blood pressure was normal during the entire bradycardic period.<sup>4</sup> Another potential mechanism may be blunting of the chronotropic response to catecholamines due to alterations in myocardial beta-adrenergic receptor sensitivity and direct action on the myocardial membrane.<sup>9</sup> It has been proposed that abnormal cardiac rhythms may be a consequence of transient direct damage to the myocardium.<sup>4</sup> Because our patient's echocardiography was normal, this explanation is less likely in this case. Transient shifts of electrolytes, especially

potassium and calcium, across the myocardial cell membrane may also play an important role.<sup>4</sup> Although our patient's serum electrolyte levels were normal, we support electrolyte monitoring during corticosteroid treatment in patients who have underlying diseases. Furthermore, cardiac monitoring and slow rates of infusion should be considered.<sup>10</sup>

The Naranjo scale is a tool used to assess the probability of an adverse drug event and determine causality, and it has scores between 0 and 13. In our case, given the suspicion of an adverse drug reaction to hydrocortisone, we calculated the score as 8, which indicates a probable causality.<sup>11</sup>

Most cases of corticosteroid-induced sinus bradycardia described in the literature were well tolerated, asymptomatic, and included spontaneous recovery over a variable period after treatment was discontinued or the dose reduced.<sup>2,4</sup> Consistent with the literature, our patient experienced resolution of bradycardia after the dose of hydrocortisone was gradually reduced to a physiological replacement dose.

Corticosteroid-induced bradycardia is not commonly detected but is a potentially serious adverse effect seen in patients who receive large or small doses of corticosteroids even for a short time and even administered using the oral route. Given the potential for hemodynamic alterations in critical illnesses, including sepsis in children with AI, it is important to be aware of the cardiovascular side effects of stress doses of hydrocortisone. Given patient-specific factors, including coexisting diseases, close observation and slow rates of infusion are recommended when administering these agents. ■

## REFERENCES

1. Miller BS, Spencer SP, Geffner ME, Gourgari E, et al. Emergency management of adrenal insufficiency in children: advocating for treatment options in outpatient and field settings. *J Investig Med.* 2020; 68(1):16-25.
2. Stroeder J, Evans C, Mansell H. Corticosteroid-induced bradycardia: Case report and review of the literature. *Can Pharm J (Ott).* 2015; 148(5):235-40.
3. Üsküdar Cansu D, Bodakçi E, Korkmaz C. Dose-dependent bradycardia as a rare side effect of corticosteroids: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2018; 38(12):2337-43.
4. Hasan AQ, Al-Khazraji A. Corticosteroids-induced bradycardia: a case report and literature review. *J Med Sci Clin Res.* 2016; 4(7):1566-9.
5. Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, Aghsaie A, et al. Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011; 309(1-2):75-8.

6. Lucas KG, Howrie DL, Phebus CK. Cardiorespiratory decompensation following methylprednisolone administration. *Pediatr Hematol Oncol.* 1993; 10(3):249-255.
7. Miura M, Ohki H, Yoshiba S, Ueda H, et al. Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2005; 90(10):1096-7.
8. Nagakura A, Morikawa Y, Sakakibara H, Miura M. Bradycardia associated with prednisolone in children with severe Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2017; 185:106-11.
9. John PR, Khaladj-Ghom A, Still KL. Bradycardia Associated with Steroid Use for Laryngeal Edema in an Adult: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Cardiol.* 2016; 2016:9785467.
10. Chilkoti GT, Singh A, Mohta M, Saxena AK. Perioperative "stress dose" of corticosteroid: Pharmacological and clinical perspective. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019; 35(2):147-52.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2):239-45.

# Reacciones adversas a montelukast: de la teoría a la práctica. Serie de casos

## *Adverse drug reactions of montelukast: from theory to practice. Case report*

Lic. Pilar Caudevilla Lafuente<sup>a</sup>, Dr. Juan P. García Íñiguez<sup>b</sup> y Dr. Carlos Martín de Vicente<sup>c</sup>

### RESUMEN

El montelukast se utiliza ampliamente en el tratamiento de sibilancias recurrentes y/o asma. Están descritas numerosas reacciones adversas medicamentosas (RAM) en niños relacionadas con montelukast; se destacan las neuropsiquiátricas.

Realizamos un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, sobre RAM relacionadas con montelukast.

Entre enero de 2012 y diciembre de 2017, en la Unidad de Neumonología Pediátrica se trataron con Montelukast 348 pacientes; de ellos, 20 presentaron RAM. Los síntomas más frecuentes fueron insomnio (n = 7), hiperactividad (n = 4), pesadillas (n = 3), dolor abdominal (n = 2) y parestesias en extremidades (n = 2). Se presentaron desde días hasta meses tras iniciar el tratamiento, y desaparecieron tras su suspensión. Se destacan dos pacientes con parestesias en extremidades, síntoma no descrito antes en niños.

El 5,7 % de los pacientes tratados con montelukast presentaron RAM que requirieron suspender el tratamiento. Los trastornos del sueño fueron los más frecuentes.

**Palabras clave:** Montelukast, antagonistas de leucotrieno, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, niño, trastornos del inicio y del mantenimiento del sueño.

### ABSTRACT

Montelukast is widely used in recurrent wheezing and/or asthma treatment. Several adverse drug reactions (ADRs) have been described in children related to montelukast. Neuropsychiatric reactions are one of the most important.

We designed an observational, retrospective, descriptive study on ADRs related to montelukast in the Pediatric Pulmonology Unit, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain. Between January 2012 and December 2017, in the Pediatric Pulmonology Unit, 348 patients were treated with Montelukast; of them, 20 presented RAM. The main symptoms described

were insomnia (n = 7), hyperactivity (n = 4), nightmares (n = 3), abdominal pain (n = 2) and paraesthesia in extremities (n = 2). They appeared from the first days to months after the start of treatment and disappeared after stopping it. Two patients presented limb paresthesia, not described previously in children. The 5.7 % of our patients treated with montelukast had ADRs that required treatment discontinuation. Sleep disorders were the most frequent.

**Key words:** Montelukast, leukotriene antagonists, drug-related side effects and adverse reactions, child, sleep initiation and maintenance disorders.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e357>

**Cómo citar:** Caudevilla Lafuente P, García Íñiguez JP, Martín de Vicente C. Reacciones adversas a montelukast: de la teoría a la práctica. Serie de casos. Arch Argent Pediatr 2021;119(4):e357-e359.

### INTRODUCCIÓN

El montelukast es un antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos (ARLT) que se utiliza en el tratamiento de sibilancias recurrentes y/o asma, entre otras patologías.

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más frecuentemente relacionadas con su uso en adultos han sido infecciones de vías respiratorias superiores, fiebre, erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarrea y elevación de enzimas hepáticas. Sin embargo, estas RAM difieren en niños, en quienes las más comunes son cefalea, dolor abdominal, exantema, sed, hipercinesia, asma y eccema.<sup>1</sup> Estudios más recientes realizados tras la comercialización del fármaco han descrito el desarrollo de trastornos psiquiátricos y del sueño.<sup>2</sup>

El objetivo de este estudio fue evaluar las RAM asociadas con el tratamiento con montelukast en la práctica clínica habitual en la Unidad de Neumonología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España), así como las características y evolución de estos pacientes.

### POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, sobre las RAM relacionadas con montelukast en pacientes controlados en la

a. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

b. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

c. Unidad de Neumonología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

### Correspondencia:

Dr. Carlos Martín de Vicente: [clmartin@salud.aragon.es](mailto:clmartin@salud.aragon.es)

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-10-2020

Aceptado: 12-1-2021

Unidad de Neumonología Pediátrica de nuestro centro con edades comprendidas entre los 0 meses y los 15 años por sibilantes recurrentes y/o asma desde enero de 2012 hasta diciembre de 2017, con seguimiento hasta diciembre de 2018. El estudio obtuvo la aprobación del Comité de ética institucional. Las RAM se detectaron durante el seguimiento habitual en consulta o referidas por las familias en la primera valoración en caso de haber aparecido antes; se dejó constancia de estas en la documentación de cada paciente.

## RESULTADOS

Durante el período comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2017, se han derivado a nuestra Unidad 454 pacientes por sibilancias recurrentes y/o asma. El 76,6 % (n = 348) había recibido tratamiento con montelukast previamente o durante el seguimiento en Neumonología Pediátrica, 20 de los cuales presentaron RAM que requirieron la suspensión del tratamiento (5,7 % de los pacientes tratados con el fármaco).

De los 20 pacientes que sufrieron RAM, 12 eran varones, 17 blanco europeos y tenían una edad media de  $3,89 \pm 2,26$  años (0,94-11,6 años).

Los síntomas que presentaron fueron insomnio (n = 7), hiperactividad (n = 4), pesadillas (n = 3), dolor abdominal (n = 2), parestesias en extremidades (n = 2), incremento de la tos (n = 1), alucinaciones (n = 1), exantema (n = 1), vómitos (n = 1) e irritabilidad nocturna (n = 1). Cuatro de ellos presentaron más de un síntoma de manera simultánea.

En nuestra serie, las RAM más frecuentes fueron las relacionadas con trastornos del sueño (n = 10), de los cuales el más común fue el insomnio (n = 7). Teniendo en cuenta la edad, las RAM fueron más frecuentes en menores de 3 años, presentes en 11 niños.

El período de latencia desde el inicio de tratamiento hasta la aparición de las RAM es muy amplio, desde 3-4 días hasta 18 meses, con una mediana de tratamiento hasta la aparición de los síntomas de 5 semanas (mínimo 2-3 días, máximo 18 meses). En la mayoría de los casos, los síntomas aparecieron entre las 4 y 12 semanas. En el caso que presentó síntomas de mayor gravedad (alucinaciones) aparecieron a los pocos días de tratamiento.

La posología fue correcta en todos los pacientes, excepto en uno de ellos, a quien se le administró una dosis superior a la correspondiente para su edad y presentó parestesias.

De los 20 pacientes que presentaron RAM, 12 recibieron tratamiento concomitante con otros fármacos para el control del asma. Todos los pacientes suspendieron el tratamiento con montelukast para la desaparición de los síntomas. Nuestros pacientes presentaron recuperación completa a los pocos días y tolerancia al resto de tratamientos, excepto dos casos. Uno de ellos refirió sensación de mareo tras la administración de glucocorticoide inhalado. Las pesadillas, que fueron relacionadas con el montelukast, remitieron tras suspender este fármaco. Otro niño refirió, además de síntomas relacionados con la toma de montelukast (dolor abdominal), incremento de la tos tras la administración de tratamiento combinado de glucocorticoide inhalado y broncodilatador de acción prolongada; tras la mejoría inicial del dolor abdominal, este paciente ha presentado episodios recurrentes de dolor abdominal pese a la suspensión del tratamiento con ARLT. Ambos pacientes han sido valorados posteriormente por episodios de ansiedad y/o nerviosismo, sin recibir, en ese momento tratamiento de base de asma.

En dos pacientes se retomó el tratamiento, con reaparición de los mismos síntomas en la primera administración del fármaco, por lo que se la consideró una RAM definida. En otro paciente no se objetivó mejora tras finalizar el tratamiento, por lo que en este caso la causalidad no está relacionada con el tratamiento. El resto de los pacientes mejoraron tras suspender el tratamiento, que no se reinició, por lo que, en estos casos, la RAM se clasificaría como probable. Respecto a la intensidad de las RAM que presentaron nuestros pacientes, todas aparecieron en los casos leves y desaparecieron al suspender el montelukast, sin precisar ningún tratamiento farmacológico.

En uno de los pacientes en los que la RAM fue definida (con un período de latencia de 3-4 semanas), se han administrado tandas cortas de 7 días de montelukast en contexto de bronquitis aguda, con mejora clínica respiratoria y sin presentar RAM tras la reintroducción del fármaco en estos períodos.

## DISCUSIÓN

El montelukast es un fármaco muy utilizado en pediatría para el tratamiento de episodios recurrentes de sibilancias y asma. Se trata de un fármaco seguro; sin embargo, se han descrito RAM en su uso en la práctica clínica habitual que no habían sido descritas antes.



En varios estudios publicados, las RAM más frecuentes en la población pediátrica han sido los trastornos del sueño relacionados con la fase REM, como las pesadillas.<sup>3,4</sup> Sin embargo, en nuestros pacientes predomina el insomnio, síntoma que en otras series de casos es más frecuente en adultos. Algunas series muestran una incidencia de alteraciones neuropsiquiátricas del 62,4 % en sus pacientes, con impacto de en la calidad de vida.<sup>5</sup> La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA; por su sigla en inglés) ha registrado desde enero de 2018 a mayo de 2019 dos casos de trastorno neuropsiquiátrico relacionados con abstinencia en pacientes de 10 y 17 años.<sup>6</sup>

La cefalea ha sido descrita como una de las RAM más frecuentes en pediatría, como en la serie de Callero-Viera et al.<sup>7</sup> Sin embargo, en nuestra muestra ningún paciente la ha presentado. También se ha descrito en población pediátrica la ideación suicida,<sup>5</sup> que tampoco ha sido objetivada en ninguno de nuestros pacientes.

Cabe destacar que dos de nuestros pacientes, de 7 y 11 años, presentaron parestesias y sensación de hormigueo de extremidades, síntoma descrito en adultos<sup>8</sup> y nunca antes en niños.

Existen diversas hipótesis relacionadas con el aumento de RAM tras la comercialización del montelukast, como pueden ser un perfil diferente de los pacientes en población real, una mayor atención de las familias en la observación de estas RAM o un efecto sinérgico con otros fármacos utilizados en el tratamiento de base del asma.<sup>9</sup> En nuestra serie, el 55 % de los pacientes estaban tomando también otros medicamentos para el control del asma.

Respecto al período de latencia desde el inicio del tratamiento hasta el desarrollo de los síntomas, creemos que es posible que en algunos pacientes se haya retrasado la asociación del tratamiento con los síntomas (especialmente en trastornos del sueño como pesadillas, que son episodios de relativa frecuencia en población pediátrica sana).

La mejora de la sintomatología tras la suspensión del tratamiento sugiere una clara relación causal entre el tratamiento con

montelukast y los síntomas de los pacientes, excepto en uno de los casos, que ha presentado posteriormente episodios recurrentes de dolor abdominal, sin poder afirmar que este síntoma fuese debido al tratamiento con montelukast.

En nuestra experiencia, el tratamiento con montelukast es bien tolerado en niños. Sin embargo, se debe tener en cuenta que puede provocar RAM, presentes en el 5,7 % de los pacientes estudiados que recibieron este tratamiento, especialmente relacionadas con hiperactividad y trastornos del sueño. La evolución de nuestros pacientes fue satisfactoria tras suspender el tratamiento. Creemos importante tener en cuenta esta posibilidad e informar a los familiares o cuidadores para evitar la prolongación del tratamiento en caso de mala tolerancia y ofrecer una alternativa terapéutica. ■

## REFERENCIAS

1. Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect.* 2017; 5(5):e00341.
2. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18:858-64.
3. Reacciones Adversas a medicamentos. *Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.* 2007;14(1)abril. [Acceso: 13 de enero de 2020]. Disponible en: [https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/bram/bol\\_ram\\_2007\\_abril.pdf](https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/bram/bol_ram_2007_abril.pdf)
4. Cereza G, García Doladé N, Laporte JR. Nightmares induced by montelukast in children and adults. *Eur Respir J.* 2012; 40(6):1574-5.
5. Yilmaz Bayer O, Turktas I, Ertoy Karagol HI, Soysal S, Yapar D. Neuropsychiatric adverse drug reactions induced by montelukast in children with asthma impair their quality of life. *J Asthma.* 2020:1-14 [En prensa].
6. Biehl A. Neuropsychiatric Events Associated with Montelukast: Postmarketing Experience. September 27, 2019. Center for Drug Evaluation and Research. [Acceso: 13 de enero de 2020]. Disponible en: [www.fda.gov/media/131184/download](http://www.fda.gov/media/131184/download)
7. Callero-Viera A, Infante S, Fuentes-Aparicio V, Zapatero L, Alonso-Lebrero E. Neuropsychiatric reactions to Montelukast. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012; 22(6):452-3.
8. Calapai G, Casciaro M, Miroddi M, Calapai F, et al. Montelukast-Induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology.* 2014; 94(1-2):60-70.
9. Benard B, Bastien V, Vinet B, Yang R, et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J.* 2017; 50(2):1700148.

# Tratamiento de infección por virus hepatitis C con nuevos antivirales en pediatría: a propósito de un caso

## *Treatment of hepatitis C virus infection with new direct-acting antiviral agents in pediatrics. Case report*

Dra. Erika M. Selzer Soria<sup>a</sup> y Dra. Ivone Malla<sup>a</sup>

### RESUMEN

La infección por virus de la hepatitis C en pediatría se produce principalmente por transmisión vertical. La historia natural en niños consiste en alta tasa de eliminación espontánea, infección asintomática o cambios histológicos mínimos. Las complicaciones suelen observarse en la adolescencia o en la edad adulta. El tratamiento clásico con interferón pegilado y ribavirina presenta efectos adversos, es de duración prolongada y logra una respuesta virológica sostenida (RVS) en el 50 % de los pacientes con infección por genotipo 1. Los nuevos antivirales de acción directa se encuentran disponibles para su indicación a partir de los 12 años, con excelente tolerancia y alta tasa de RVS. Se sugiere conducta terapéutica expectante en pacientes asintomáticos hasta acceder a la medicación. Reportamos el caso de un adolescente con hepatitis C crónica sin cirrosis que recibió tratamiento durante 12 semanas con ledipasvir/sofosbuvir y se logró una RVS.

**Palabras clave:** virus de la hepatitis C, pediatría, antivirales.

### ABSTRACT

Hepatitis C virus infection in children occurs mainly through vertical transmission. The natural history at this age consists in a high rate of spontaneous clearance, asymptomatic infection, or minimal histological changes. Disease complications are commonly seen in adolescence or adulthood. The classic treatment with pegylated interferon and ribavirin presents adverse effects, prolonged duration and achieves sustained viral response (SVR) in 50 % of patients with genotype 1 infection (the most frequent). New direct-acting antiviral treatments have been available in recent years for their indication from 12 years of age with excellent tolerance and a high SVR rate. Expectant therapeutic behavior is suggested in asymptomatic patients until they can access to them. We report the case of an adolescent with chronic hepatitis C without cirrhosis who received 12 weeks treatment with ledipasvir/sofosbuvir, achieving SVR.

**Key words:** hepatitis C virus, pediatrics, antiviral agents.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e360>

a. Sección Hepatología Infantil y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.

### Correspondencia:

Dra. Erika M. Selzer Soria: erikaselzer2@yahoo.com.ar

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 16-11-2020

Aceptado: 26-2-2021

**Cómo citar:** Selzer Soria EM, Malla I. Tratamiento de infección por virus hepatitis C con nuevos antivirales en pediatría: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e360-e363.

### INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus pequeño, envuelto, ARN de cadena simple que pertenece a la familia *Flaviviridae* y que se transmite por vía parenteral. La infección por el VHC en pediatría se produce principalmente por transmisión vertical, ocurriendo en hasta un 5 % de los niños nacidos de madres positivas para el VHC. La coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH) aumenta el riesgo de transmisión vertical. El nacimiento por cesárea o la lactancia materna, por el contrario, no aumentarían el riesgo de transmisión. La transmisión por uso de drogas inyectables en adolescentes es una forma que está en aumento tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo.<sup>1-3</sup>

La historia natural de la infección consiste en una alta tasa de eliminación (*clearance*) espontánea (aproximadamente del 20 %), infección asintomática o cambios histológicos nulos o mínimos. La progresión a cirrosis o hepatocarcinoma se observa en la edad adulta predominantemente. El tratamiento clásico con interferón pegilado asociado a ribavirina se acompaña de importantes efectos adversos, tiene una duración prolongada y solo logra respuesta virológica sostenida (RVS), definida como la ausencia de ARN viral a las 24 semanas de finalizado el tratamiento, en alrededor del 50 % de los pacientes con infección por los genotipos 1 y 4, y en el 90 % en genotipos 2 y 3.<sup>2,4</sup>

El tratamiento con los nuevos agentes antivirales de acción directa (DAA) abre la oportunidad de curación de la enfermedad en edades más tempranas de la vida y evita, en muchos casos, la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones. La combinación ledipasvir/sofosbuvir (inhibidor NS5A/inhibidor

de la ARN polimerasa NS5B) ha sido aprobada en el 2017 para su uso a partir de los 12 años<sup>5</sup> y hubo grandes avances desde ese momento. Considerando la excelente tolerancia y la tasa elevada de RVS con agentes antivirales de acción directa, se sugiere una conducta terapéutica expectante en pacientes asintomáticos hasta acceder a esta medicación por uso no aprobado u *off label*. Informamos el caso de un adolescente con hepatitis C crónica (VHCC) sin cirrosis que recibió tratamiento durante 12 semanas con ledipasvir/sofosbuvir, y se logró la normalización del hepatograma y una RVS.

### CASO CLÍNICO

Paciente varón de 13 años con diagnóstico de hepatitis C desde los 18 meses de vida, sin tratamientos previos. Ambos padres tienen serología y carga viral negativas. Presenta antecedente de hernioplastia inguinal a los 3 meses. No tiene historia de transfusiones ni accidentes cortopunzantes. Tiene el calendario de vacunación al día. Refiere llevar una vida sedentaria, con malos hábitos alimentarios. En estudios de laboratorio se detecta genotipo VHC 1a/1b, carga viral 6 590 000 UI/ml, log 5,81 y duplicación del valor normal de transaminasas, con síntesis hepática conservada. En la ecografía abdominal presenta hígado homogéneo, vía biliar no dilatada, examen Doppler hepático normal, bazo de tamaño conservado, sin signos de hipertensión portal. Se realizan una elastografía hepática 7 Kpa (normal) e índice aspartato aminotransferasa/plaquetas (APRI, *ASAT to Platelet Ratio Index*) de 0,48 como métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática.

Se descartaron otras causas infecciosas, autoinmunes, metabólicas o tóxicas de hepatopatía. Se plantea a la familia y al paciente el uso *off label* de nuevos antivirales, para lo cual prestan el consentimiento informado correspondiente. Se da inicio al tratamiento con ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg (Harvoni®) 1 comprimido diario por 12 semanas con buena tolerancia. Se logra la normalización del hepatograma y negativización de la carga viral desde el primer control. Los controles de carga viral a las 2, 8, 12, 24 y 36 semanas fueron negativos (*Tabla 1*). Continúa en seguimiento con buena evolución.

### DISCUSIÓN

La prevalencia global de infección por VHC se ha estimado en el 2,5 %, con un rango del 2,9 % en África al 1,3 % en América. El virus se clasifica en siete genotipos, siendo el genotipo 1 el más prevalente a nivel mundial (49,1 %). La prevalencia estimada en Argentina es del 1,5 %, no hay datos epidemiológicos sobre la prevalencia en la población pediátrica.<sup>6</sup>

El VHC es un virus ARN con gran variabilidad genética, descubierto en 1989. La principal vía de transmisión, antes de la pesquisa masiva en hemoderivados, eran las transfusiones de sangre. Hoy en día, la transmisión desde madres con infección crónica a sus hijos es la principal forma de contagio en pediatría en todo el mundo y todos los genotipos virales pueden transmitirse por esta vía. La rotura prolongada de membranas y el monitoreo fetal interno aumentan el riesgo de transmisión, mientras que la lactancia materna no se ha asociado al aumento del riesgo. Por lo

TABLA 1. Controles de laboratorio durante el tratamiento

Momento	0 semanas	2 semanas	8 semanas	12 semanas	24 semanas (RVS12)	36 semanas (RVS 24)
<b>Laboratorio</b>						
Carga viral (UI/ml/log)	6 590 000/5,81	< 15/< 1,3	< 15/< 1,2	< 15/< 1,2	< 15/< 1,2	< 15/< 1,2
BT/BD (mg/dl)	0,8/0,4	0,7/0,3	1,1/0,5	1/0,4	1/0,4	0,7/0,3
GOT/GPT (UI/ml)	52/98	21/38	23/39	22/18	17/21	17/16
TP (%)/RIN	100/1	89/1,07	90/1,06	88/1,08	89/1,08	84/1,13
Albumina (g/dl)	4,3	4,2	4,3	4,1	4	4,4
U/Cr (mg/dl)	30/0,7	19/0,7	SD	21/0,8	26/0,74	30/0,8
GB (mil/ul)/Hb (g/dl)/Plq (mil/ul)	4,3/15,8/313	8,6/15,1/504	5,6/15,4/300	4,9/15/368	5,3/15,3/293	5,6/15,5/293

BT/BD: bilirrubina total/bilirrubina directa; GOT/GPT: transaminasa glutámico-oxalacética/transaminasa glutámico-pirúvica; TP: tiempo de protrombina; RIN: razón internacional normalizada; U: urea; Cr: creatinina; GB: glóbulos blancos, Hb: hemoglobina; Plq: plaquetas; RVS 12: respuesta virológica sostenida a las 12 semanas; RVS 24: respuesta virológica sostenida a las 24 semanas; SD: sin datos.

expuesto, los controles prenatales podrían ser el momento propicio para pesquisar la infección por el VHC, ya que suele ser el punto de contacto de mujeres jóvenes con el sistema de salud. El tratamiento no se recomienda durante el embarazo ni existen métodos para prevenir la transmisión vertical; sin embargo, permitiría el tratamiento posterior y se podría prevenir la exposición prenatal en embarazos siguientes, así como la evaluación adecuada del hijo.<sup>1,3,7</sup>

Aproximadamente el 20 % de los niños que adquieren la infección por transmisión vertical pueden presentar eliminación viral espontánea durante los primeros 30 meses de vida, y es por eso que se considera la edad de 3 años para confirmar, por determinación de carga viral, la presencia de infección crónica por VHC. Otro 6-12 % adicional puede eliminarlo hacia los 7 años. La presencia de niveles elevados de alanino aminotransferasa (ALAT) en los primeros años de vida se asocia a una mayor posibilidad de remisión bioquímica y negativización de la viremia. Esto representa una mayor respuesta inflamatoria a nivel hepático, previo a la eliminación viral en los niños que adquirieron la infección por transmisión vertical. La posibilidad de eliminación espontánea depende de factores del huésped (como, por ejemplo, la actividad citolítica de la células *natural killer*) y factores virales (como el genotipo; la eliminación viral espontánea es mayor en el genotipo 3).<sup>2,8,9</sup>

En niños que adquieren la infección por vía parenteral, la tasa de eliminación espontánea es mucho más variable.<sup>4</sup>

El 80 % de aquellos niños que no logran la eliminación viral serán asintomáticos o presentarán aumento leve de transaminasas. Sin embargo, el 20 % restante presentará elevación persistente de estas enzimas y pueden presentar signos de enfermedad hepática evolutiva con riesgo de cirrosis y desarrollo de carcinoma hepatocelular en la edad adulta temprana.<sup>4,8</sup>

Las alternativas terapéuticas en pediatría eran limitadas hasta el advenimiento de los DAA en los últimos años. El tratamiento clásico con interferón pegilado/ribavirina tiene efectividad variable según el genotipo, requiere administración prolongada (24 semanas en genotipos 2 y 3 y 48 semanas en genotipos 1 y 4) y los efectos adversos pueden ser graves: en muchas ocasiones, se requiere la suspensión o modificaciones de la dosis y, a veces, estos efectos persisten hasta el final del tratamiento. En 2017 las agencias de medicamentos de Estados Unidos

(Administración de Medicamentos y Alimentos, FDA por su sigla en inglés) y de Europa (Agencia Europea de Medicamentos, EMA por su sigla en inglés) aprobaron el uso de los DAA ledipasvir/sofosbuvir (genotipos 1 y 4) y sofosbuvir en combinación con ribavirina (genotipos 2 y 3) para el tratamiento en pacientes con infección por VHC a partir de los 12 años.<sup>2,5,8</sup> En nuestro país, la combinación ledipasvir/sofosbuvir se encuentra aprobada para su uso en mayores de 18 años, según disposición de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de noviembre de 2017. Desde ese momento, se han llevado adelante nuevos estudios clínicos con DAA en pediatría, que cambiaron de manera notable el abordaje de esta enfermedad. Con la aprobación de nuevos esquemas terapéuticos para uso en pediatría en 2019/2020, las Guías de tratamiento del VHC de la AASLD/IDSA (Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas/Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América; última actualización en agosto de 2020) sugieren el uso de DAA desde los 3 años de vida con ajuste de dosis por peso, con rápido inicio del tratamiento independientemente de la gravedad de la enfermedad y ante la presencia de manifestaciones extrahepáticas (crioglobulinemia, glomerulonefritis).<sup>10,11</sup>

Según nuestro conocimiento, este es el primer caso publicado en nuestro país de un paciente con infección por VHCC tratada exitosamente con ledipasvir/sofosbuvir en edad pediátrica. Creemos útil informar estos casos para incorporar en pediatría los avances terapéuticos que ya benefician a pacientes adultos. ■

## REFERENCIAS

1. Tovo P, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(4):1382-92.
2. Indolfi G, Easterbrook F, Dusheiko G, El-Sayed M, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4(6):477-87.
3. Epstein R, Sabharwal V, Wachman E, Saia K, et al. Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus: Defining the Cascade of Care. *J Pediatr*. 2018; 203:34-40.
4. Granot E, Sokal E. Hepatitis C Virus in Children: Deferring Treatment in Expectation of Direct-Acting Antiviral Agents. *Isr Med Assoc J*. 2015; 17(11):707-11.
5. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66(3):505-15.
6. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus



- infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(34):7824-40.
7. Espinosa C, Jhaveri R, Barritt AS 4th. Unique challenges of hepatitis c in infants, children and adolescents. *Clin Ther.* 2018; 40(8):1299-307.
  8. Indolfi G, Bailey H, Serranti D, Giaquinto C, et al. Treatment and monitoring of children with chronic hepatitis C in the Pre-DAA era: A European survey of 38 paediatric specialists. *J Viral Hepat.* 2019; 26(8):961-8.
  9. Karnsakul W, Schwarz K. Management of Hepatitis C Infection in children in the era of Direct-acting Antiviral Agents. *J Viral Hepat.* 2019; 26(9):1034-9.
  10. Asselah T, Marcellin P, Schinazi R. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100 % cure? *Liver Int.* 2018; 38(Suppl 1):7-13.
  11. AASLD/IDSA. VHC in Children. [Access: 26 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.VHCguidelines.org/unique-populations/children>

# Evolución y tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes: serie de casos

## *Treatment of eating disorders in adolescents: case series*

Dra. María B. Saad<sup>a</sup>, Dr. Alfredo Eymann<sup>a</sup>, Dra. Natalia Granados<sup>b</sup>, Dra. Gisela Rotblat<sup>c</sup>,  
Mg. Soledad Dawson<sup>c</sup>, Mg. Alicia Cibeira<sup>c</sup> y Dra. Marcela C. Paz<sup>a</sup>

### RESUMEN

Los trastornos de la conducta alimentaria son enfermedades de elevada prevalencia en la adolescencia y tienen repercusión en la salud integral. El objetivo fue describir su evolución y tratamiento en un grupo de adolescentes. Se estudiaron adolescentes menores de 18 años con al menos 6 meses de seguimiento y tratados por un equipo interdisciplinario. Se incluyeron 41 adolescentes: 23 presentaron anorexia nerviosa; 9, trastornos alimentarios no especificados; 7, bulimia nerviosa y 2, trastorno por atracones. El 35 % de pacientes con anorexia nerviosa requirió internación por complicaciones de la desnutrición. El 69 % de las pacientes con anorexia nerviosa, el 57 % de quienes tenían bulimia nerviosa y el 78 % de quienes tenían un trastorno alimentario no especificado presentaron remisión total o parcial, y no hubo pacientes fallecidos. La mayoría presentó una evolución favorable con el tratamiento. **Palabras clave:** *trastornos alimentarios, adolescencia, grupo de salud interdisciplinario, internación.*

### ABSTRACT

Eating disorders are highly prevalent diseases in adolescence and have an impact on overall health. The objective was to describe the evolution and treatment of eating disorders in adolescents. Adolescents under 18 years of age with at least 6 months of follow-up and treated by an interdisciplinary team were studied. Forty one adolescents were included, 23 presented anorexia nervosa, 9 unspecified eating disorders, 7 bulimia nervosa and 2 binge eating disorders. Thirty five percent of patients with anorexia nervosa required hospitalization for complications of malnutrition. Sixty nine percent of the patients with anorexia nervosa, 57% with bulimia nervosa, and 78% with unspecified eating disorders had total or partial remission and there were no deceased patients. The majority presented a favorable evolution with the treatment.

**Key words:** *feeding disorders, adolescence, patient care team, hospitalization.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e364>

**Cómo citar:** Saad MB, Eymann A, Granados N, Rotblat G, et al. Evolución y tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes: serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e364-e369.

### INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son enfermedades complejas que afectan principalmente a mujeres adolescentes y jóvenes. Se caracterizan por excesiva preocupación por el peso, la figura y la alimentación, y van acompañados de prácticas inadecuadas para el control de los mismos. Son un conjunto de entidades integradas por la anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa (BN), los trastornos alimentarios no especificados (TANE) y el trastorno por atracón (BED, por su sigla en inglés de *binge eating disorder*).<sup>1</sup>

Los TCA producen gran impacto en la salud integral, evidenciado por un marcado deterioro físico y compromiso psiquiátrico que pueden conducir a la muerte. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno son determinantes para mejorar el pronóstico.<sup>2,3</sup>

Los TCA tienen una distribución y prevalencias variables en diferentes países. En una revisión sistemática de TCA en América Latina, que incluyó 2 estudios argentinos, la tasa de prevalencia fue el 3,5 % BED, el 1,1 % BN y el 0,1 % AN.<sup>4</sup>

Se ha establecido que en la etiología y patogenia participan factores biológicos, psicológicos, familiares y socioculturales; todos estos factores deben ser considerados para el tratamiento. Asimismo, se propone que los profesionales actuantes tengan experiencia en la atención de adolescentes, en TCA y en trabajo interdisciplinario.<sup>5</sup>

Nos planteamos como objetivo describir la evolución y tratamiento de TCA en adolescentes debido a que no hemos encontrado publicados, en nuestro medio, estudios que indaguen estos aspectos.

a. Sección de Adolescencia, Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría.

b. Sección de Nutrición Pediátrica, Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría.

c. Servicio de Salud Mental Pediátrica, Departamento de Pediatría.

Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dra. Marcela C. Paz: [marcela.paz@hospitalitaliano.org.ar](mailto:marcela.paz@hospitalitaliano.org.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 25-11-2020

Aceptado: 26-2-2021

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. La población fueron adolescentes con diagnóstico de TCA menores de 18 años con al menos 6 meses de seguimiento y tratamiento por un equipo interdisciplinario. La muestra se obtuvo luego de la revisión de las historias clínicas electrónicas realizada por una médica especialista en adolescencia.

Se utilizó la clasificación del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición (DSM IV, por su sigla en inglés) para definir los siguientes conceptos:

**Anorexia nerviosa:** es la negativa a mantener un peso mínimo para la edad y la talla, intenso temor a aumentar de peso, distorsión de la imagen corporal y amenorrea.

**Bulimia nerviosa:** episodios recurrentes de compulsiones alimentarias (atracones) acompañados de comportamientos compensatorios inadecuados y recurrentes, con una frecuencia mínima de 2 veces por semana durante 3 meses, y que no cumple los criterios de la AN.

**Trastorno por atracón:** episodios recurrentes de atracones sin comportamientos compensatorios con una frecuencia mínima de 2 veces por semana durante 6 meses.

**Trastornos alimentarios no específicos:** síntomas de algún trastorno alimentario sin cumplir los criterios específicos de ninguna categoría.<sup>1</sup>

Se definió como equipo interdisciplinario (EI) a un grupo de profesionales integrado por médicas pediatras especialistas en adolescencia, médicas pediatras nutricionistas infantiles, médicas psiquiatras infantojuveniles, psicólogas de familia y psicólogos individuales (*Anexo*).

Se analizaron las siguientes variables: sexo, edad de inicio de síntomas e inicio del tratamiento, tratamiento previo, número de internaciones, días de internación, atracones, vómitos, ayuno, ejercicio, laxantes, conductas auto- y heteroagresivas (golpes, cortes autoprovocados, violencia verbal y física hacia otros), ideación suicida, uso de anticonceptivos orales (ACO), fluctuaciones a otro diagnóstico de TCA y evolución clínica. En el subgrupo de pacientes con AN se evaluó el índice de masa corporal (IMC) y puntaje Z al inicio, a los 6 meses y al año de tratamiento.

Se definieron las siguientes condiciones para evaluar la evolución clínica a los 6 y a los 12 meses de tratamiento: para AN, recuperación del IMC,

remisión del miedo a engordar y desaparición de la distorsión de la imagen corporal (la amenorrea no fue considerada ya que varias pacientes recibieron ACO). Para BN, remisión de los atracones, de las conductas compensatorias y estabilidad emocional. Para TANE, recuperación del IMC (si hubiera estado alterado), remisión de las conductas alimentarias inadecuadas y estabilidad emocional; para BED, remisión de los atracones y estabilidad emocional.

Se definieron las siguientes categorías de evolución clínica: remisión total cuando se cumplieron las 3 condiciones para AN, BN y TANE, y las 2 condiciones para BED; remisión parcial al cumplimiento de 1 o 2 de las condiciones, y sin cambios cuando continuaron las mismas condiciones.

Se definieron las siguientes categorías para conductas de seguimiento: continuación del tratamiento, alta (remisión total durante al menos 12 meses), derivación a otro equipo y abandono de tratamiento.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Protocolos de Investigación de nuestra institución (N.º 5215).

## RESULTADOS

Se incluyeron 41 adolescentes (100 % de las historias clínicas revisadas). La AN fue el TCA más frecuente (23 pacientes), fue el grupo de adolescentes que requirió internación y tuvo el único paciente varón (*Tabla 1*).

Los vómitos y ejercicios fueron las conductas de control del peso más utilizadas y los atracones y las conductas autoagresivas fueron las conductas impulsivas más frecuentes (*Tabla 1*).

La *Tabla 2* muestra que la mediana del IMC inicial de los adolescentes con AN que requirieron internación fue 15,1 y de los que recibieron tratamiento ambulatorio, 17,4. Ambos grupos presentaron una mejoría a los 6 y a los 12 meses de tratamiento.

La *Tabla 3* describe las características de los ciclos menstruales en pacientes con AN y TANE. La mediana y rango intercuartílico (RIC) de amenorrea fue 6 (5-14) meses y la recuperación de los ciclos menstruales ocurrió con un puntaje Z de IMC -1.

La *Tabla 4* describe la evolución clínica y la conducta de seguimiento de los pacientes. La mayoría tuvo una mejoría total o parcial, y continuó su tratamiento. No hubo pacientes fallecidos.

Durante la duración del estudio, 4 pacientes

TABLA 1. Características demográficas, tratamientos, conductas de control de peso e impulsivas de los pacientes con trastornos de la conducta alimentaria

		Diagnóstico			
		AN 23	TANE 9	BN 7	BED 2
Mujeres	n (%)	22 (95,6)	9 (100)	7 (100)	2 (100)
Hombres	n (%)	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edad inicio síntomas (años)	mediana (RIC)	13 (12-15)	14,5 (14-15,5)	15 (14-16)	13 (12-14)
Tratamiento previo	n (%)	10 (43,4)	4 (44,4)	1 (14,2)	1 (50)
Requirió internación	n (%)	8 (34,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Internación (días)	mediana (RIC)	49,5 (40,5-61,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vómitos	n (%)	4 (17,3)	1 (11,1)	7 (100)	0 (0)
Ejercicio	n (%)	8 (34,7)	2 (22,2)	2 (29)	2 (100)
Ayuno	n (%)	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Laxantes	n (%)	0 (0)	1 (11,1)	2 (29)	1 (50)
Atracones	n (%)	4 (17,3)	2 (22,2)	7 (100)	2 (100)
Conductas autoagresivas	n (%)	5 (21,7)	3 (33,3)	1 (14,2)	1 (50)
Conductas heteroagresivas	n (%)	1 (4,3)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Ideación suicida	n (%)	3 (13)	1 (11,1)	0 (0)	1 (50)

AN: anorexia nerviosa, TANE: trastorno alimentario no especificado, BN: bulimia nerviosa, BED: trastorno por atracón, RIC: rango intercuartílico.

TABLA 2. Evolución de peso en pacientes con anorexia nerviosa en seguimiento ambulatorio o requerimiento de internación

		Seguimiento ambulatorio		Requerimiento de internación	
		IMC	Puntaje Z	IMC	Puntaje Z
Peso inicial	mediana (RIC)	17,4 (15,4-18,2)	-1 (-2,1-0,5)	15,1 (14,8-17)	-1,9 (-3,3--1)
Peso a los 6 meses	mediana (RIC)	18,7 (18,4-19,2)	-0,1 (-0,7-0,2)	16,8 (16,3-17,5)	-1,2 (-1,6--0,7)
Peso a los 12 meses	mediana (RIC)	18,7 (18,6-23)	-0,7 (-0,8-0,9)	17,3 (15,8-17,5)	-1,1 (-2,4--1,1)

IMC, índice de masa corporal, RIC: rango intercuartílico.

TABLA 3. Ciclos menstruales en pacientes con anorexia nerviosa y trastornos alimentarios no especificados

		Diagnóstico	
		AN 22	TANE 9
Menarca		18 (81,8)	9 (100)
Amenorrea	Primaria	3 (13,6)	0 (0)
	Secundaria	19 (86,3)	1 (11,1)
Indicación de ACO	RS	5 (22,7)	1 (11,1)
	Estímulo	3 (13,6)	0 (0)
Inicio de relaciones sexuales n (%)		5 (22,7)	1 (11,1)
Recuperación menstruación espontánea n (%)		11 (57,8)	0 (0)
Puntaje Z al recuperar ciclos menstruales (mediana, RIC)		(-1,6--1,1)	0 (0)
Porcentaje de peso ideal al recuperar ciclos menstruales n (%)		11 (93,7)	0 (0)

AN: anorexia nerviosa, TANE: trastorno alimentario no especificado, RS: relaciones sexuales, ACO: anticonceptivos orales, RIC: rango intercuartílico.



con AN fluctuaron a otros diagnósticos: 1 a TANE, 1 a BN y 2 a BED. Un solo paciente con BN fluctuó a BED y no se observaron fluctuaciones desde otros diagnósticos a AN.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio mostró que la mayoría de los pacientes presentó AN y tuvieron una buena evolución con el tratamiento de un EI. El 56 % de nuestra muestra presentó AN; es conocido que la prevalencia en la población general es menor, pero estos pacientes suelen presentar un importante compromiso clínico, nutricional y psicopatológico y requieren ser derivados a instituciones con experiencia en estas patologías.<sup>6,7</sup>

La fluctuación de AN a otros diagnósticos fue menor a lo descrito por Tozzi, que encontró que el 36 % de AN fluctuó a BN dentro de los 5 años de enfermedad.<sup>8</sup>

Las conductas auto- y heteroagresivas se presentaron en mayor medida que en la población sin TCA. Diferentes autores han descrito que estas conductas están relacionadas con signos de impulsividad e intentos inadecuados de regulación emocional; asimismo, las emociones más prevalentes son insatisfacción con la imagen corporal, culpa, baja autoestima, frustración y tristeza.<sup>9,10</sup>

Nuestro estudio mostró que los adolescentes con AN presentaron mayor ideación suicida a diferencia del estudio de Swanson, que la asocia a BN y BED.<sup>5</sup>

Durante el seguimiento, ningún paciente presentó intentos de suicidio ni falleció. Otros estudios han descrito una mortalidad del 5 % por suicidio y alteraciones del medio interno, y que el riesgo de muerte se incrementó a medida que aumentó el tiempo de seguimiento.<sup>9,11</sup>

La amenorrea en adolescentes con AN es

consecuencia de alteraciones en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Las pacientes con AN que no tomaban ACO recuperaron espontáneamente los ciclos menstruales cuando el peso alcanzó una mediana de peso ideal del 93,7 % y puntaje Z de IMC -1. Estos valores son ligeramente superiores a otros estudios que refieren que la recuperación de los ciclos menstruales en alrededor del 85 % de las pacientes se logró con un peso cercano al 90 % del peso ideal. En cuanto al tiempo, la recuperación de los ciclos menstruales puede demorar entre 6 y 18 meses luego de recuperar el peso adecuado.<sup>12,13</sup>

Los adolescentes de nuestro estudio presentaron buena evolución clínica y similares resultados a un metaanálisis, donde el 47 % de los pacientes con AN lograron recuperación completa; el 33 %, parcial, y el 20 % evolucionó a cronicidad. Los referidos a BN mostraron que el 48 % se recuperó en forma completa; el 26 %, parcial, y el 26 % evolucionó a cronicidad.<sup>14</sup> Otros estudios con seguimientos prolongados mostraron resultados similares.<sup>11,15</sup>

Este estudio presenta las siguientes limitaciones: se desarrolló en un solo centro asistencial, los datos fueron relevados de una historia clínica electrónica, los criterios de diagnóstico se basaron en el DSM IV y el tiempo de seguimiento fue de algunos meses. Sin embargo, consideramos que muestra resultados valiosos con una estrategia de tratamiento interdisciplinaria de una enfermedad compleja en la adolescencia.

## CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes presentó AN y un tercio de estos requirió internación. La mayoría de los pacientes presentó una evolución favorable con el tratamiento. ■

TABLA 4. Evolución clínica y conducta de seguimiento en los pacientes con trastornos de la conducta alimentaria

		Diagnóstico			
		AN 23	TANE 9	BN 7	BED 2
Remisión total	n (%)	6 (26)	2 (22,2)	2 (28,7)	0 (0)
Remisión parcial	n (%)	10 (43,4)	5 (55,5)	2 (28,5)	0 (0)
Sin cambios	n (%)	7 (30,4)	2 (22,2)	3 (42,8)	2 (100)
Alta	n (%)	2 (8,6)	2 (22,2)	1 (14,2)	0 (0)
Continuó tratamiento	n (%)	20 (86,9)	6 (66,6)	4 (57,1)	1 (50)
Derivada	n (%)	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abandono	n (%)	0 (0)	1 (11,1)	2 (28,5)	1 (50)

AN: anorexia nerviosa, TANE: trastorno alimentario no especificado, BN: bulimia nerviosa, BED: trastorno por atracón.

## REFERENCIAS

1. Comité del DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson; 1995.
2. España. Ministerio de Salud y Consumo. Guía de práctica clínica sobre trastornos de la conducta alimentaria. Madrid: Agencia D' Avaluació de Tecnologia: Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009.
3. Campbell K, Peebles R. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. *Pediatrics*. 2014; 134(3):582-92.
4. Kolar DR, Mejía Rodríguez DL, Chams MM, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Psychiatry*. 2016; 29(6):363-71.
5. Stewart TM, Williamson DA. Multidisciplinary treatment of eating disorders. Part 2: primary goals and content of treatment. *Behav Modif*. 2004; 28(6):831-53.
6. Hornberger LL, Margo A. Lane. Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2021; 147(1):e2020040279.
7. Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents: results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(7):714-23.
8. Tozzi F, Thornton LM, Klump KL, Fichter MM, et al. Symptom fluctuation in eating disorders: correlates of diagnostic crossover. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(4):732-40.
9. Martínez Baquero LC, Vianchá Pinzón MA, Pérez Prada MP, Avendaño Prieto BL. Asociación entre conducta suicida y síntomas de anorexia y bulimia nerviosa en escolares de Boyacá, Colombia. *Acta Colomb Psicol*. 2017; 20(2):178-88.
10. Varela-Besteiro O, Serrano-Troncoso E, Rodríguez-Vicente V, Curet-Santisteban M, et al. Ideación suicida y conductas autolesivas en adolescentes con Trastornos de la Conducta Alimentaria. *Actas Esp Psiquiatr*. 2017; 45(4):157-66.
11. Steinhausen HC. Outcome of eating disorders. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am*. 2009; 18(1):225-42.
12. Jacoangeli F, Masala S, Staar Mezzasalma F, Fiori R, et al. Amenorrhea after weight recover in anorexia nervosa: role of body composition and endocrine abnormalities. *Eat Weight Disord*. 2006; 11(1):e20-6.
13. Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(3):174-86.
14. Jagielska G, Kacperska I. Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa. *Psychiatr Pol*. 2017; 51(2):205-18.
15. Rosen DS, American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. *Pediatrics*. 2010; 126(6):1240-53.

ANEXO

Integrantes	Roles	Ámbitos	Procesos asistenciales
Clínica Pediátrica Adolescencia	Evaluar la salud integral del adolescente Definir el ámbito del tratamiento Contribuir al diagnóstico de TCA Detectar complicaciones y riesgo Prescribir estudios Considerar la necesidad de limitar la actividad Evaluar el desarrollo del tratamiento	<b>Ambulatorio:</b> consultorios externos	<b>Trabajo interdisciplinario en reuniones semanales:</b> Atención integral centrada en el paciente Aporte de cada disciplina Intercambio de información Integración de los aportes Articulación para lograr consensos Elaboración del diagnóstico Definición de metas y estrategias Información unificada para compartir con el paciente y la familia
Nutrición Pediátrica	Evaluar el estado nutricional y la conducta alimentaria Contribuir al diagnóstico del TCA Diseñar e implementar el plan nutricional Abordar los comportamientos relacionados con la comida y el comer. Favorecer la modificación de la rigidez cognitiva Evaluar el desarrollo del tratamiento		
Psiquiatría Infantil	Evaluar conductas de riesgo de auto- y heteroagresiones Formular el diagnóstico psicopatológico y contribuir al diagnóstico del TCA Evaluar la psicopatología subyacente Evaluar la necesidad de medicación psicofarmacológica Evaluar el desarrollo del tratamiento	<b>Asistencia:</b> simultánea y secuencial en los diferentes ámbitos en el manejo inicial y seguimiento, y con una frecuencia diaria en pacientes graves  <b>Vías de comunicación:</b> personal, grupal, correo electrónico, teléfono celular y grupo de WhatsApp  <b>Fortalezas:</b> Accesibilidad de turnos Compromiso de las profesionales Fluida comunicación Respeto entre las profesionales Excelente clima de trabajo Accesibilidad de otras especialidades Apoyo institucional	
Psicología Individual	Buscar la alianza terapéutica con el paciente y su familia Formular el diagnóstico individual y contribuir al diagnóstico del TCA Psicoterapia individual Evaluar el desarrollo del tratamiento		<b>Internación domiciliaria</b>
Psicología Familiar	Buscar la alianza terapéutica con el paciente y su familia Formular un diagnóstico familiar y contribuir al diagnóstico del TCA Psicoterapia familiar Evaluar el desarrollo del tratamiento		

TCA: trastorno de conducta alimentaria.

# Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E: dermatitis atópica como manifestación inicial. A propósito de un caso

## *Hyper IgE syndrome: atopic dermatitis as first manifestation. Case report*

Dr. Mayne M. Carrera Dangond<sup>a</sup>, Dra. Astrid Schellnast Faure<sup>b</sup>, Dra. M. Fernanda Vargas<sup>c</sup>,  
Dra. Lorena Regairaz<sup>c</sup> y Dra. Diana Cabanillas<sup>c</sup>

### RESUMEN

La dermatitis atópica es la forma más frecuente de eccema durante el primer año de vida; sin embargo, cuando la presentación es atípica o se asocia a infecciones, constituye un desafío diagnóstico para el pediatra. Es importante mantener un índice alto de sospecha para detectar inmunodeficiencias primarias asociadas a eccemas graves desde el período neonatal. Un ejemplo de estas es el síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (hiper-IgE) autosómico dominante. Este cuadro se caracteriza por la presencia de infecciones cutáneas y respiratorias recurrentes, dermatitis atópica, eosinofilia y aumento de IgE. Se reporta el caso clínico de una niña de 1 mes y 29 días con diagnóstico de hiper-IgE con afección cutánea desde el nacimiento.

**Palabras clave:** Síndrome de Job, enfermedades de inmunodeficiencia primaria, dermatitis atópica, pediatría.

### ABSTRACT

Atopic dermatitis is the most common form of eczema often developed before the first year of life. Nevertheless, when the presentation is atypical or related to infections the diagnostic represents a challenge for the pediatricians. It is important to maintain a high index of suspicion for the detection of primary immunodeficiency associated to severe eczema. One of them is the autosomal dominant hyper-IgE syndrome characterized by recurrent skin and respiratory infections, atopic dermatitis, eosinophilia, and high serum IgE concentrations. In this paper, we report a 1 months and 29 days old baby girl diagnosed with hyper-IgE and a skin involvement since birth.

**Key words:** Job syndrome, primary immunodeficiency diseases, atopic dermatitis, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e370>

**Cómo citar:** Carrera Dangond MM, Schellnast Faure A, Vargas MF, Regairaz L, Cabanillas D. Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E: dermatitis atópica como manifestación inicial. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e370-e374.

- a. Residencia de Pediatría.
- b. Residencia de Inmunología.
- c. Unidad de Inmunología.

Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.

### Correspondencia:

Dra. Diana Cabanillas: [cabanillasdiana@gmail.com](mailto:cabanillasdiana@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 30-11-2020

Aceptado: 10-2-2021

### INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por piel seca, pruriginosa, con placas eritematosas y vesículas en los estadios agudos y liquenificación en los estadios crónicos.<sup>1,2</sup> El diagnóstico es eminentemente clínico y los elementos clave son la presencia de prurito, la distribución y las características de las lesiones y el antecedente familiar de atopia. En las pruebas de laboratorio suele encontrarse una IgE elevada. La DA puede presentarse como una entidad aislada o bien ser la manifestación inicial de enfermedades más graves como ciertas inmunodeficiencias. La mirada pediátrica amplia permitirá la detección temprana de síntomas y signos que orienten a diagnósticos diferenciales.<sup>2</sup>

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de más de 300 enfermedades de origen genético en las que existe una alteración cuantitativa y/o funcional de uno o más componentes del sistema inmunitario. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las infecciones recurrentes de diferente tipo y gravedad, pero también pueden presentarse con enfermedades autoinmunes, alergia y neoplasias.<sup>3</sup>

El síndrome hiper-IgE autosómico dominante (HIES-AD) es una inmunodeficiencia combinada asociada a características sindrómicas. Se presenta en el período neonatal con dermatitis atópica e infecciones recurrentes cutáneas y pulmonares. En la evolución del cuadro, se agregan manifestaciones infecciosas y características no inmunológicas que facilitan su diagnóstico. La IgE elevada y la eosinofilia persistente son características de este síndrome, pero pueden estar ausentes en los primeros meses de vida.<sup>4,5</sup>

Una herramienta útil para la orientación diagnóstica es el sistema de puntaje NIH (por la sigla en inglés de *National Institutes of Health*, Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos) basado en las características inmunológicas y clínicas (*Tabla 1*). Si el sistema arroja una puntuación mayor a 40, el diagnóstico de HIES-AD es muy probable.<sup>6,7</sup>



El desafío para el pediatra y el inmunólogo es el diagnóstico temprano durante la lactancia, antes de la ocurrencia de daño de órganos vitales.<sup>4</sup>

Presentamos a continuación el caso clínico de una niña con diagnóstico temprano de HIES-AD, con el objetivo de describir las características clínicas y de laboratorio que permiten su diagnóstico en el período lactante.

### CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de un mes y 29 días de vida, ingresa derivada a nuestro centro por presentar fiebre de dos días de evolución y lesiones pustulosas en cuero cabelludo, cara y cuello.

Se trata de una niña nacida de término con peso adecuado para la edad gestacional, sin antecedentes familiares sugerentes de IDP.

Entre los antecedentes personales se destacan una erupción de aparición intermitente en tórax y miembros inferiores desde las 2 semanas de vida, y lesiones costrosas en cuero cabelludo, sin respuesta al tratamiento local.

Al ingreso se constata regular estado general con palidez generalizada y extremidades frías con relleno capilar mayor a 3 segundos. A nivel cutáneo, se observan lesiones costrosas en el cuero cabelludo (*Figura 1A*), el conducto auditivo externo, las fosas nasales y las comisuras labiales; además se evidencian lesiones pustulosas en la cara, el cuello y el tronco sobre una base eritematosa y sobreelevada.

Los estudios complementarios solicitados al ingreso muestran un recuento leucocitario de 38 400/mm<sup>3</sup> (neutrófilos: 49 %, linfocitos: 16 %, monocitos: 8 % y eosinófilos 27 %); hemoglobina: 8,6 g/dl; hematocrito: 25,8 %; recuento plaquetario: 507 000/mm<sup>3</sup>; proteína C reactiva (PCR): 70,4 mg/L. Los hemocultivos, el urocultivo y el cultivo de líquido cefalorraquídeo fueron negativos.

Los resultados se interpretan como leucocitosis con marcada eosinofilia, anemia y reactantes de fase aguda elevados.

El cuadro clínico se asume como sepsis a punto de partida cutánea sin aislamiento

TABLA 1. Sistema de puntaje del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos

Hallazgo/puntaje	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
IgE (nivel más alto UI/ml)	<200	200-500			501-1000				1001-2000	>2000
Número de abscesos	0		1-2		3-4				>4	
Número de neumonías	0		1		2		3		>3	
Anomalías pulmonares	Ausentes						Bronquiectasias		Bulla	
Otras infecciones graves	Ausentes				Presentes					
Infección fatal	Ausente				Presente					
Eosinófilos (nivel más alto) células/mcl	<700			700/800			>800			
Exantema neonatal	Ausente				Presente					
Eccema (peor momento)	Ausente	Leve	Moderado		Grave					
Sinusitis/otitis	1-2	3	4-6		>6					
Candidiasis	No	Oral/vaginal	Ungueal		Sistémica					
Dientes primarios retenidos	0	1	2		3				>3	
Escoliosis (ángulo)	<10°		10-14°		15-20°				>20°	
Fracturas patológicas	0				1-2				>2	
Hiperextensibilidad	Ausente				Presente					
Facies peculiar	Ausente		Incompleta			Presente				
Ancho nasal interalar	<1 DE	1-2 DE		>2 DE						
Paladar alto	Ausente		Presente							
Anomalía de la línea media	Ausente					Presente				
Linfoma	Ausente				Presente					
Puntaje por edad	>5 años			2-5 años		1-2 años		<1 año		

Puntaje total: 1 <20: Síndrome de hiper-IgE poco probable; 20-40: dudoso; >40: probable

IgE: inmunoglobulina E. DE: desviación estándar.

Traducido de: Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999;65:735-744.

de microorganismo causal en una niña con dermatitis atópica. Se indica tratamiento antibiótico sistémico, con muy buena evolución.

Dada la gravedad, la extensión y el comienzo temprano de la dermatitis, se contemplan, dentro de los diagnósticos diferenciales, enfermedades oncológicas e IDP. Se solicitan estudios para descartar histiocitosis de células de Langerhans

(radiografías de cráneo y huesos largos, ecografía abdominal y biopsia cutánea), que se informan como normales.

Se solicita dosaje de inmunoglobulinas séricas y poblaciones linfocitarias, cuyos resultados normales descartan la presencia de una inmunodeficiencia combinada grave. La IgE muestra valores normales (5,2 UI/ml). El test

FIGURA 1. *Infecciones de piel y partes blandas. A: absceso de cuero cabelludo, sin signos de flogosis; B: absceso cutáneo*



FIGURA 2. *Bulla pulmonar*



de 123-dihidrorodamina muestra resultados normales, que permiten a su vez descartar enfermedad granulomatosa crónica.

Se realiza el seguimiento de la paciente por consultorio externo, quien presenta múltiples internaciones en su evolución: a los 4 meses de vida presenta abscesos fríos en cuero cabelludo en la región occipital y en la mejilla derecha (Figura 1B); a los 10 meses de vida, ingresa por un absceso pulmonar con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* y formación posterior de bulla pulmonar derecha (Figura 2); a los 11 meses se constata neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*. A los 22 meses de vida, se realiza la resección quirúrgica de una bulla pulmonar por persistencia y aumento progresivo de tamaño. El eccema continúa presente y se observan lesiones en el cuero cabelludo, la cara, el tronco y los cuatro miembros, que no responde al tratamiento local.

Se amplían los estudios inmunológicos y se constata eosinofilia persistente e IgE elevada, que llega a valores de 3000 UI/ml.

Al año de vida, el puntaje NIH arroja una puntuación de 43, motivo por el cual se solicita la medición de las células TH17, las cuales se encuentran ausentes. Por último, se confirma el diagnóstico de HIES-AD mediante la detección de mutación en el gen *STAT3*.

Se indica profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol y se observa mejora de la frecuencia y de la gravedad de infecciones.

Actualmente, la niña tiene 3 años y se encuentra en seguimiento multidisciplinario por consultorios externos con buen crecimiento y desarrollo, mejora de las lesiones cutáneas y sin recurrencia de infecciones graves.

## DISCUSIÓN

Reportamos una paciente con diagnóstico temprano de HIES-AD, con características clínicas distintivas de esta inmunodeficiencia: erupción en el período neonatal, dermatitis, infecciones cutáneas recurrentes, neumonías con formación de neumatocele, eosinofilia y niveles elevados de IgE.

La DA es un motivo de consulta frecuente en pediatría, generalmente asociado a atopia personal y/o familiar. Cuando la DA se presenta durante la lactancia (0-2 años), tiene una distribución típica en las mejillas, el cuero cabelludo y zonas de extensión de extremidades.<sup>8</sup> La paciente reportada muestra un importante compromiso del área periauricular y el cuero

cabelludo que no responde a tratamiento local.

Es preciso señalar la importancia de la anamnesis dirigida a determinar la edad de inicio del eccema. Los pacientes con HIES-AD suelen presentar una erupción característica del recién nacido que forma parte de los criterios diagnósticos del síndrome. En contraste, la DA típica suele mostrar sus primeras lesiones meses después del nacimiento.<sup>9</sup>

Estas dos características de la DA en nuestra paciente (la localización y el comienzo temprano), sumadas a la gravedad de las lesiones y la evolución tórpida a pesar del tratamiento, han sido elementos clave para la pronta búsqueda de enfermedades asociadas y el posterior diagnóstico de HIES-AD.

El HIES-AD se asocia a mutaciones dominantes negativas en el gen *STAT3* (transductor de señal y activador de la transcripción 3, del inglés: *signal transducers and activators of transcription*) que codifica para la molécula homónima.<sup>10</sup> La pérdida de función de *STAT3* trae como consecuencia la interrupción en la diferenciación de los linfocitos T *helper* 17 y la consecuente alteración en la inmunidad contra bacterias extracelulares (*Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*) y hongos (*Candida* sp).<sup>11,12</sup>

Clínicamente se caracteriza por erupción neonatal, eccema crónico, abscesos cutáneos fríos por *S. aureus*, candidiasis mucocutánea, neumonías recurrentes con formación de neumatoceles, fenotipo con facies peculiar (puente nasal ancho), alteraciones esqueléticas, como hiperextensibilidad de articulaciones, fracturas patológicas repetidas con o sin osteoporosis, escoliosis, retención de dientes primarios y alteraciones oftalmológicas.<sup>5,13</sup> Una característica distintiva de las infecciones padecidas por los pacientes con HIES-AD es que suelen ser oligosintomáticas (de curso afebril y sin signos de flogosis) pero evolucionan con daño irreversible en órganos vitales con lesiones como bronquiectasias y bullas pulmonares que se sobreinfectan con *P. aeruginosa* y *Aspergillus* sp, lo que aumenta la morbilidad.<sup>14</sup>

Los estudios inmunológicos iniciales suelen ser normales, excepto por la IgE elevada y la eosinofilia persistente. Es característica la ausencia de linfocitos T *helper* 17, pero esta determinación se realiza solo en centros de referencia en nuestro país. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la identificación de la mutación en el gen *STAT3*.<sup>9</sup>

Si bien en la actualidad no existe tratamiento curativo para el HIES-AD, la sospecha temprana

frente a las primeras manifestaciones clínicas durante la lactancia permite la derivación oportuna al especialista en inmunología y el diagnóstico precoz. El tratamiento de sostén y el seguimiento multidisciplinario mejoran la calidad de vida de los pacientes afectados. Las principales recomendaciones son los cuidados y la humectación de la piel, el uso de corticoides tópicos y antihistamínicos orales para el eczema, el tratamiento profiláctico con trimetoprima-sulfametoxazol y el tratamiento antibiótico y quirúrgico de los abscesos superficiales y profundos.<sup>15</sup> ■

## REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Dermatología. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica 2013. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(3):293-4.
2. Aghamohammadi A, Gholizadeh Moghaddam Z, Abolhassani H, Hallaji Z, et al. Investigation of underlying primary immunodeficiencies in patients with severe atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014; 42(4):336-41.
3. Rezaei N, de Vrles E, Gambineri E, Meyts I, Haddad E. Common presentations and diagnostic approaches. In: Sullivan KE, Stiehm RE (eds). *Stiehm's Immune Deficiencies*. London: Elsevier Academic Press; 2020:3-59.
4. Hafsi W, Yarrarapu S. Job Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
5. Larsen CS, Christiansen M, Mogensen TH. Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome Without Significantly Elevated IgE. *J Clin Immunol*. 2019; 39(8):827-31.
6. Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet*. 1999; 65(3):735-44.
7. Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, Lagos M, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2):424-32. e8.
8. Escarrer Jaume M, Guerra Pérez MT. Dermatitis atópica. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019; 2:161-75.
9. Wu J, Hong L, Chen TX. Clinical Manifestation of Hyper IgE Syndrome Including Otitis Media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018; 18(10):51.
10. Pelham SJ, Lenthall HC, Deenick EK, Tangye SG. Elucidating the effects of disease-causing mutations on STAT3 function in autosomal-dominant hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(4):1210-3.e5.
11. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2007; 448(7157):1058-62.
12. Renner ED, Rylaarsdam S, Anover-Sombke S, Rack AL, et al. Novel signal transducer and activator of transcription 3(STAT3) mutations, reduced T(H)17 cell numbers, and variably defective STAT3 phosphorylation in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(1):181-7.
13. Wu J, Chen J, Tian ZQ, Zhang H, et al. Clinical manifestations and genetic analysis of 17 patients with autosomal dominant Hyper-IgE syndrome in Mainland China: new reports and a literature review. *J Clin Immunol*. 2017; 37(2):166-79.
14. Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunol Cell Biol*. 2019; 97(4):368-79.
15. Hashemi H, Mohebbi M, Mehravaran S, Mazloumi M, et al. Hyperimmunoglobulin E syndrome: Genetics, immunopathogenesis, clinical findings, and treatment modalities. *J Res Med Sci*. 2017; 22:53.



# Decanulación traqueal en pediatría: ¿cuándo y cómo?

## *Tracheal decannulation in pediatrics: When and how?*

Dra. Giselle Cuestas<sup>a</sup>, Dra. Verónica Rodríguez<sup>a</sup>, Dr. Patricio Bellia Munzón<sup>a</sup> y Dr. Gastón Bellia Munzón<sup>b</sup>

### RESUMEN

La decanulación es el proceso de retirar la cánula de traqueotomía de forma definitiva, una vez que la patología original que motivó la traqueotomía se haya resuelto o mejorado significativamente. La predicción del éxito de decanulación es difícil debido a la influencia de varios factores. No existe un protocolo universalmente aceptado. Existen diversos protocolos y la elección depende, en gran medida, de cada institución y de la situación individual de cada paciente. Sin embargo, para lograr la decanulación exitosa deben tenerse en cuenta varios criterios esenciales que deben cumplirse independientemente del protocolo elegido.

Se señalan las características que debe reunir el paciente apto para la decanulación y se presentan recomendaciones sobre los pasos necesarios para lograr el retiro de la cánula de traqueotomía en el niño de manera segura y minimizando el riesgo de fracaso.

**Palabras clave:** traqueotomía, decanulación, protocolos, pediatría.

### ABSTRACT

Decannulation is the process of removing the tracheotomy cannula permanently, once the original pathology that led to the tracheotomy has been resolved or significantly improved.

The prediction of decannulation success is difficult due to the influence of several factors. There is no universally accepted decannulation protocol. There are several protocols and the choice depends, largely, on each institution and the individual situation of each patient. However, in order to achieve successful decannulation, several essential criteria must be taken into account, which must be fulfilled regardless of the chosen protocol.

We indicate the characteristics that the patient must meet for decannulation, and we present recommendations on the necessary steps to achieve the removal of the tracheotomy cannula in a child safely and minimizing the risk of failure.

**Key words:** Tracheotomy, decannulation, protocols, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.279>

**Cómo citar:** Cuestas G, Rodríguez V, Bellia Munzón P, Bellia Munzón G. Decanulación traqueal en pediatría: ¿cuándo y cómo?. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):279-284.

### INTRODUCCIÓN

Las indicaciones principales de la traqueotomía en pediatría son la necesidad de ventilación mecánica prolongada, la obstrucción de la vía aérea superior y la incapacidad de manejar las secreciones broncopulmonares.<sup>1</sup> Si bien la traqueotomía facilita el manejo de la vía aérea, no deja de ser una vía aérea artificial que se comporta como un cuerpo extraño y que puede ocasionar complicaciones, incluidos granuloma y colapso supraostomal, estenosis traqueal, sangrado, infección del ostoma, obstrucción de la cánula por tapón mucoso, decanulación accidental e, incluso, muerte.<sup>2</sup> La traqueotomía podría favorecer los trastornos de la deglución al limitar el ascenso de la laringe y al impedir el flujo de aire a través de la glotis, disminuyendo la sensibilidad laríngea e impidiendo el aumento de la presión subglótica durante la deglución.<sup>1</sup> Además, el niño con cánula de traqueotomía puede tener retraso del lenguaje y participación social limitada, lo cual afecta su calidad de vida y la de su familia.<sup>3,4</sup> Por ello, una vez lograda la estabilización clínica, se debe priorizar la decanulación.

La decanulación es un proceso que consiste en retirar la cánula de traqueotomía para reestablecer la ventilación por la vía aérea natural. A pesar de que en la práctica médica cotidiana es frecuente atender a un niño traqueotomizado, existe un amplio desconocimiento acerca de si puede o no ser decanulado, y de qué manera hacerlo.<sup>2</sup>

La decanulación requiere planificación y la participación de un equipo multidisciplinario

- Sección de Endoscopia Respiratoria, División de Otorrinolaringología.
- Servicio de Cirugía. Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia:**  
Dra. Giselle Cuestas:  
giselle\_cuestas@yahoo.com.ar

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 15-11-2020  
Aceptado: 6-1-2021

especializado en la atención del niño traqueotomizado para facilitar la realización del proceso adecuado para cada paciente. Diversos protocolos de decanulación han sido propuestos en la literatura.<sup>1-12</sup> Predecir el éxito de la decanulación es un desafío por el alto número de variables que la afectan y por la heterogeneidad de los pacientes;<sup>13</sup> es por esto que el equipo de Endoscopia Respiratoria del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde desarrolló un protocolo para lograr la remoción de la cánula de traqueotomía en el niño de manera eficaz y segura (Figura 1).

En este trabajo se presentan recomendaciones sobre los requisitos que debe reunir el paciente

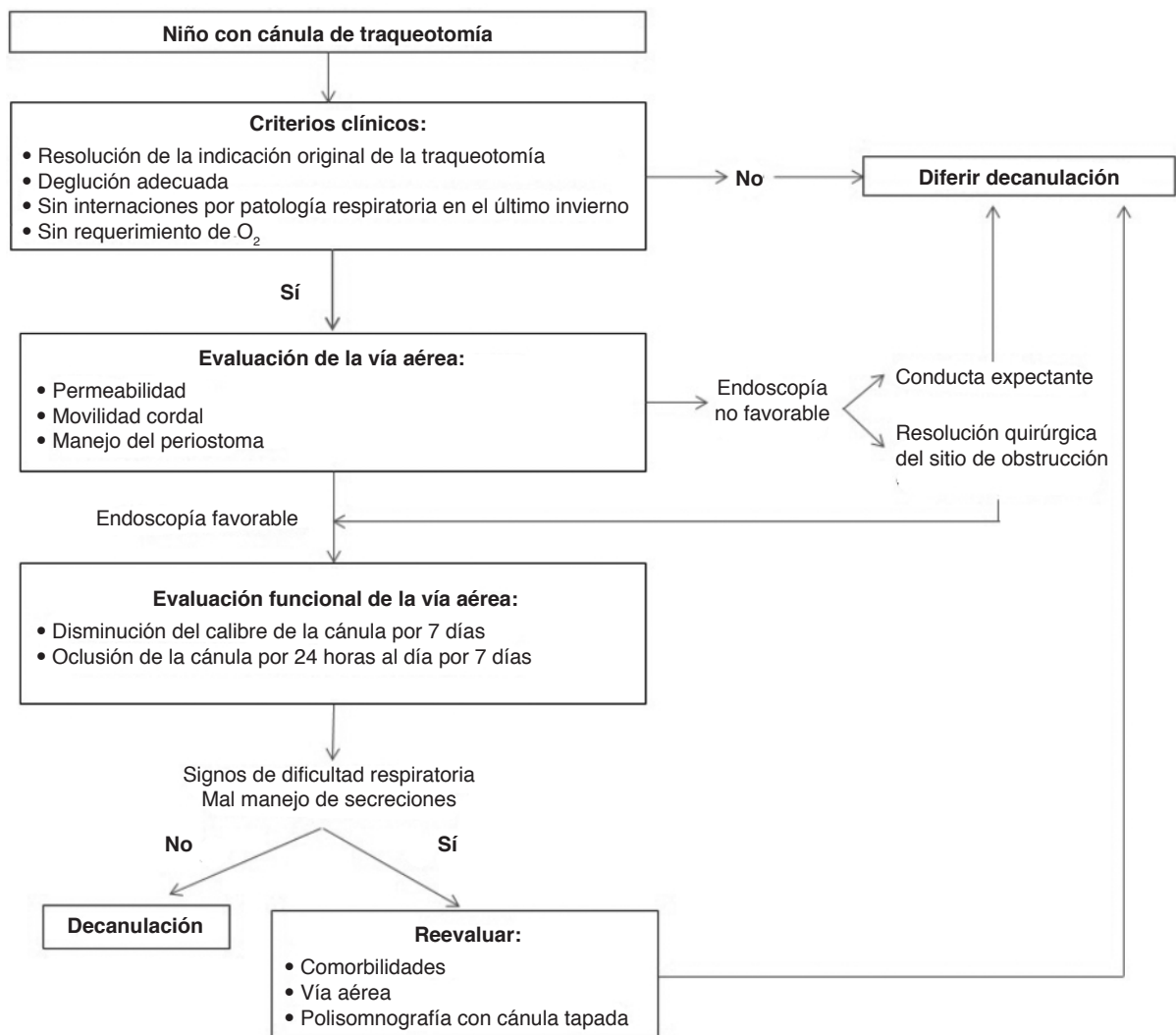
apto para la decanulación y los pasos necesarios para lograr la decanulación en forma gradual minimizando el riesgo de fracaso.

### CRITERIOS CLÍNICOS PARA LA DECANULACIÓN TRAQUEAL EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

Los requisitos que debe reunir el paciente para iniciar el proceso de decanulación se resumen en la *Tabla 1*.<sup>2,5,7,8,11,12,14,15</sup>

En nuestra institución, también tenemos en cuenta para la decanulación que el niño no haya tenido internaciones hospitalarias por infecciones respiratorias en el último período de otoño-invierno, y consideramos que estas

FIGURA 1. *Protocolo de decanulación traqueal*



estaciones del año son contraindicaciones relativas para la decanulación debido a la alta incidencia de infecciones respiratorias durante esa época del año.

## PROTOCOLO DE DECANULACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS DR. PEDRO DE ELIZALDE PARA EL PACIENTE PEDIÁTRICO

### 1. Examen endoscópico de la vía aérea:

En todo candidato se debe realizar una evaluación endoscópica de la vía aérea con el objetivo de determinar la permeabilidad de la vía aérea superior y la movilidad cordal, y para el manejo de las complicaciones del periestoma (por ejemplo, remoción de granuloma supraostomal o resección de espolón supraostomal).<sup>8,11</sup> Es importante documentar la movilidad de al

menos 1 cuerda vocal y la ausencia de lesiones que comprometan más del 50 % la luz laringotraqueal para proceder a la decanulación.<sup>5,7,8</sup>

Realizamos laringoscopia directa y traqueobroncoscopia rígida bajo anestesia general de forma rutinaria justo antes de la decanulación. El menor tiempo entre la endoscopia y el ensayo de decanulación se asocia a una mayor tasa de éxito.<sup>5</sup>

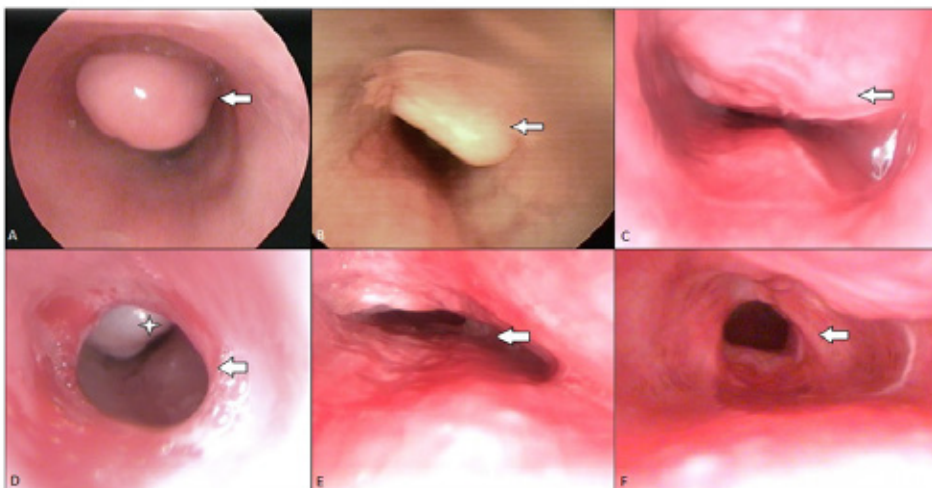
La endoscopia es esencial para evaluar el estado de la mucosa, la presencia de secreciones y la existencia de lesiones (previas a la traqueotomía o debido a complicaciones por la traqueotomía) que puedan constituir un factor obstructivo que dificulte la decanulación, tales como granulomas, derrumbe supraostomal, malacia, compresiones y estenosis de la vía aérea mayores al 50 % (Figura 2).<sup>11</sup>

TABLA 1. Criterios clínicos para la decanulación traqueal en el paciente pediátrico

- La causa que llevó a realizar la traqueotomía tiene que haberse resuelto o mejorado significativamente.
- No hubo necesidad de ventilación mecánica ni de oxígeno suplementario por al menos 6 meses previos.
- El paciente presenta estabilidad hemodinámica.
- El nivel de conciencia es adecuado; la fuerza de los músculos respiratorios está conservada y la tos es eficaz, lo que permite un buen manejo de las secreciones.
- La deglución es coordinada. La capacidad de ingesta oral está conservada y no hubo episodios de aspiración recientes.
- No hay necesidad de cirugías a corto plazo.
- Utiliza cánula de traqueotomía sin balón\*.

\*El uso de cánula con balón está restringido a pacientes ventilados con elevadas presiones y/o aquellos con aspiración traqueal importante, por lo que no están en condiciones de ser decanulados.

FIGURA 2. Evaluación endoscópica de la vía aérea en pacientes con cánula de traqueotomía en proceso de decanulación



A. Granuloma supraostomal (flecha). B. Espolón supraostomal (flecha). C. Colapso de la pared traqueal supraostomal (flecha). D. Estenosis subglótica (flecha) y granuloma supraostomal (estrella). E. Traqueomalacia (flecha). F. Estenosis traqueal a nivel de la punta de la cánula (flecha).

La anestesia general con ventilación espontánea permite, además, determinar si hay obstrucción o colapso dinámico. También realizamos laringoscopia flexible con anestesia local y el paciente despierto cuando tenemos sospecha de alteración de la movilidad cordal o de patología supraglótica (por ejemplo, laringomalacia, glosotoposis).<sup>8</sup>

## 2. Disminución del diámetro de la cánula de traqueotomía:

Si la endoscopia fue favorable (sin alteraciones de la vía aérea que dificulten la decanulación), al día siguiente se realiza el cambio de la cánula por una de menor calibre (un número o medio número menos, sin balón). Al disminuir el tamaño de la cánula, aumenta el flujo de aire alrededor de ella.

Si no se presentan complicaciones, permanecerá con esa cánula durante 1 semana. Se dan pautas de alarma a los padres o los cuidadores del niño, y se cita al consultorio en 1 semana, con libre acceso para volver al hospital si hubiera algún problema (dificultad respiratoria, mal manejo de secreciones).

## 3. Oclusión de la cánula de traqueotomía:

Si el paciente toleró la cánula de traqueotomía de menor tamaño durante 7 días, se procede a ocluirla de forma progresiva. Primero se tapa la cánula con un dedo, si el paciente logra respirar sin dificultad, se procede a taponar el orificio externo de la cánula en su totalidad con un tapón de gasa y cinta adhesiva. Después de observar al paciente por un tiempo prudencial en el consultorio (2 horas aproximadamente), se indica la oclusión de la cánula durante el día y, si la tolera, durante la noche desde el primer día. De modo que la oclusión de la cánula sea las 24 horas.

Mientras la cánula está ocluida es necesario evaluar la presencia o ausencia de respiración nasal y/u oral, y signos de dificultad respiratoria (estridor, ruido respiratorio, tiraje supraesternal y/o intercostal, inspiración prolongada, diaforesis, cianosis, taquipnea o bradipnea).<sup>2</sup> Se debe observar la tolerancia al ejercicio y la habilidad para manejar las secreciones.<sup>5</sup>

Si aparecen signos de obstrucción respiratoria durante la oclusión diurna y/o nocturna, los padres o los cuidadores del niño inmediatamente deben desocluidar la cánula (retirando la cinta adhesiva y el tapón de gasa) y concurrir a control al consultorio.

En los niños pequeños (menores de 2 años) puede ser de utilidad colocar una cánula fenestrada, ya que la cánula ocupa un porcentaje importante del total de la luz traqueal, haciendo difícil respirar alrededor de una cánula tapada.<sup>3</sup>

Para considerar que hay tolerancia a la oclusión y proceder a la decanulación, la cánula debe permanecer ocluida totalmente las 24 horas durante 7 días.

## 4. Decanulación:

Si el paciente toleró la cánula de traqueotomía ocluida durante 7 días, se procede a retirar la cánula en el consultorio. Se aproximan los bordes del ostoma y se realiza una cura oclusiva con gasa estéril y se fija con cinta adhesiva. Después de un tiempo prudencial de observación en el consultorio, se cita a control en 7 días. Se indica regresar antes si hubiera algún problema.

El cierre del ostoma por segunda intención suele producirse en un lapso variable, entre unas horas y 8 a 10 días, aunque puede llevar varias semanas. En caso de persistir la fístula traqueocutánea se programará su cierre quirúrgico después de 6 a 12 meses de la decanulación.

## FRACASO DE LA DECANULACIÓN

Si la decanulación fracasa, se debe recanular al paciente o, si esto no es posible, colocar un tubo endotraqueal pequeño por el ostoma o realizar intubación orotraqueal.<sup>1</sup>

La tasa aceptable de fracaso de decanulación es del 2 % al 5%.<sup>2,14</sup> La mayoría de las recanulaciones se producen antes de las 24 horas.<sup>14</sup> El tiempo para considerar una decanulación como exitosa es después de las 96 horas.<sup>14</sup>

Varias causas o condiciones pueden impedir la decanulación exitosa.<sup>1-4,7,15-17</sup> (Tabla 2). Identificar aquellos pacientes con riesgo de fracaso mejora el cuidado y da expectativas reales a la familia.<sup>4</sup>

## CONSIDERACIONES GENERALES

No existe un protocolo de decanulación universalmente aceptado que indique cómo y cuándo llevarla a cabo.<sup>2,12,14</sup> La adecuada comunicación entre pediatra, otorrinolaringólogo, endoscopista e intensivista facilita la realización del procedimiento apropiado para cada paciente. El proceso de decanulación debe individualizarse.<sup>2,7,14</sup> El juicio clínico es un factor fundamental en la toma de decisiones.<sup>7</sup>

## Evaluación endoscópica de la vía aérea

Existe consenso sobre la necesidad de evaluar la permeabilidad de la vía aérea antes de la decanulación, ya que lesiones ocultas, como parálisis cordal, estenosis, malacia y granulomas, son causas comunes de fracaso de la decanulación.<sup>14</sup> La tolerancia a la cánula ocluida no alcanza para asegurar que el calibre de la vía aérea es adecuado; es fundamental la evaluación endoscópica para descartar la patología supraostomal.



### Evaluación de la deglución

No hay acuerdo en cuanto a la necesidad de evaluar la deglución con herramientas instrumentales (videofluoroscopia de la deglución o endoscopia de la deglución).<sup>14</sup>

La traqueotomía no impide la aspiración y los episodios de aspiración no empeoran al retirar la cánula.<sup>1</sup> Si bien decanular no mejora ni empeora la deglución del paciente, es importante que el niño maneje las secreciones de forma adecuada antes de ingresar al protocolo de decanulación.

En nuestros pacientes, evaluamos la deglución de forma clínica, lo que implica, además de la historia clínica y el examen físico, la evaluación por fonaudiología de la función motora orofacial y del desarrollo de las fases de la deglución. Se puede complementar la evaluación con la administración de tintaciones que, al ser mezcladas con agua o alimentos y deglutidas, revelan aspiración al observarse secreciones teñidas salir desde la traqueotomía. En caso de sospechar algún trastorno de la deglución, realizamos videofluoroscopia o fibroendoscopia de la deglución.

La disfagia grave es un factor limitante de la decanulación, requiere terapia fonaudiológica y kinesiológica previa.<sup>13</sup> El botón gástrico, si bien no es una contraindicación absoluta a la decanulación, debe alertar al profesional de que el niño puede tener una necesidad significativa de *toilette* pulmonar que provee la cánula.<sup>7</sup>

### Métodos de decanulación

Existen diferentes métodos de decanulación: la oclusión de la cánula (con sus variantes: oclusión total o parcial, con o sin oxímetro de pulso, con tiempos variables de oclusión, en forma ambulatoria o intrahospitalaria), el cambio progresivo a cánulas de menor calibre (se cambia a cánula de tamaño menor al actual de forma diaria o cada 3 a 7 días hasta el calibre de 3,5 mm) y la combinación de ambas (se cambia a cánula de 3,5 mm durante 24 horas y después se la ocluye durante 72 horas).<sup>2,5,14</sup>

En nuestro protocolo, realizamos la reducción

y la oclusión de la cánula de traqueotomía, las cuales no solo predicen el éxito de la decanulación, sino que aclimatan al niño al cambio fisiológico que la acompaña, evitan el incremento repentino del espacio muerto o la resistencia de la vía aérea, y permiten que el niño se adapte a la respiración nasal y oral, y a la eliminación de las secreciones por esta vía.<sup>5,6</sup> Además, implican provocar el esfuerzo de respirar alrededor de la cánula en vez de a través de ella. Al hacerlo, el niño demuestra que tiene reserva respiratoria adecuada para hacer frente a las infecciones respiratorias o a la actividad física. La oclusión de la cánula se plantea como una opción segura por ser un procedimiento rápidamente reversible al mantener el acceso a la vía aérea en caso de emergencias.

### Válvula fonatoria

Hay centros donde consideran la decanulación una vez que el paciente tolera la válvula fonatoria (la más utilizada es la de Passy-Muir), que permite introducir el aire a la tráquea por la cánula durante la inspiración, pero en la espiración el flujo de aire se dirige hacia la laringe.<sup>2</sup> La válvula fonatoria genera una pequeña resistencia para respirar que es superior a la cánula abierta, pero inferior a la oclusión de ella. La respuesta clínica y la disponibilidad del recurso son los factores a tener en cuenta para optar por la válvula fonatoria.<sup>14</sup> Sin embargo, antes de remover la cánula, varios autores recomiendan efectuar una prueba de oclusión para evaluar la capacidad de compensar el incremento del espacio muerto.<sup>14</sup>

### Polisomnografía

Una herramienta adicional importante para niños con problemas complejos de la vía aérea es la polisomnografía con cánula ocluida.<sup>8,11</sup> Mientras que la endoscopia evalúa la patología estructural de la vía aérea, la polisomnografía evalúa la presencia de apneas obstructivas del sueño y de obstrucción dinámica de la vía aérea.<sup>5,11</sup> Si el síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS) es leve a moderado, la decanulación suele

TABLA 2. Causas o condiciones que pueden impedir la decanulación exitosa

- El motivo que llevó a la realización de la traqueotomía no se resolvió por completo.
- Mal manejo de las secreciones.
- Problemas coexistentes en la vía aérea.
- El espacio entre la pared traqueal y la cánula tapada puede ser muy estrecho e impedir el paso suficiente de aire.\*
- Disfunciones neurológicas o neuromusculares.
- Anomalías genéticas.
- Comorbilidades múltiples.
- Obstrucción de la vía aérea multinivel.

\*Puede ocurrir en los niños pequeños, siendo necesario colocar una cánula de menor calibre o fenestrada.

ser exitosa.<sup>6,8,10</sup> En el SAOS grave, se debe diferir la decanulación.<sup>8,10</sup> En estos casos la endoscopia del sueño (DISE: *Drug Induced Sleep Endoscopy*, examen con óptica flexible durante el sueño inducido con medicación) permite localizar los sitios de obstrucción y los sitios posibles de intervención quirúrgica.<sup>7</sup>

La polisomnografía con cánula ocluida puede ser un recurso limitado y costoso.<sup>3,18</sup> No la realizamos en forma rutinaria. El examen endoscópico y la observación de los parámetros respiratorios durante la oclusión de la cánula los consideramos suficientes para descartar la presencia de obstrucción que impida la decanulación.<sup>19</sup> Sin embargo, la polisomnografía es un buen predictor de la decanulación en pacientes complejos.<sup>11</sup> Una alternativa costoefectiva para detectar eventos obstructivos es la oximetría nocturna.<sup>3</sup>

### Ámbito de la decanulación

En nuestro protocolo, el proceso de decanulación es ambulatorio. Cada vez que realizamos una traqueotomía, antes de otorgar el egreso hospitalario, entrenamos a los padres o a los cuidadores del niño en el manejo y los cuidados de la traqueotomía (por ejemplo, cambio de la cánula de traqueotomía, colocación de tubo endotraqueal pequeño por el ostoma en situación de emergencia); por lo cual, al momento de la decanulación, los padres y los cuidadores del niño presentan un adecuado manejo de la traqueotomía.

Algunos centros realizan la decanulación en forma rutinaria en la unidad de terapia intensiva y recomiendan de 12 a 24 horas de observación en el hospital luego del procedimiento para detectar un posible fracaso.<sup>6,8</sup> En nuestra institución, consideramos la hospitalización para la decanulación en aquellos pacientes complejos con alto riesgo de fracaso.

No existen datos previos en nuestra institución de la efectividad de la decanulación, por lo que constituye un desafío para futuras investigaciones evaluar el éxito de la decanulación en los pacientes pediátricos que siguieron el protocolo institucional.

### CONCLUSIÓN

La decanulación es un proceso que requiere planificación y debe realizarse en forma gradual. Se presenta una guía con los requisitos que debe reunir el niño apto para el procedimiento y los pasos necesarios para que la remoción de la cánula de traqueotomía sea eficiente y segura. Esta guía podrá ser adaptada a las condiciones de cada institución, de acuerdo a los recursos disponibles, la complejidad de los pacientes y la presencia de personal con experiencia. ■

### REFERENCIAS

- Alvo A, Olavarría C. Decanulación y evaluación de la deglución del paciente traqueotomizado en cuidados intensivos no-neurocríticos. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2014; 65(2):114-9.
- Saavedra-Mendoza A, Akaki-Caballero M. Puntos esenciales en el protocolo de decanulación traqueal. *Otorrinolaringología*. 2014; 59(4):254-61.
- Seligman KL, Liming BJ, Smith RJH. Pediatric tracheostomy decannulation: 11-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 161(3):499-506.
- Bandyopadhyay A, Cristea I, Davis S, Ackerman V, et al. Retrospective analysis of factors leading to pediatric tracheostomy decannulation failure. A single-institution experience. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(1):70-5.
- Lee J, Soma M, Teng A, Thambipillay G, et al. The role of polysomnography in tracheostomy decannulation of the paediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 83:132-6.
- Wirtz N, Tibesar R, Lander T, Sidman J. A pediatric decannulation protocol: Outcomes of a 10-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 154(4):731-4.
- Maslan JT, Feehs KR, Kirse DJ. Considerations for the successful decannulation of the pediatric patient: A single surgeon's experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017; 98:116-20.
- Knollman PD1, Baroody FM. Pediatric tracheostomy decannulation: A protocol for success. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 23(6):485-90.
- Beaton F, Baird TA, Clement WA, Kubba H. Tracheostomy decannulation at the Royal Hospital for Sick Children in Glasgow: Predictors of success and failure. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 90:204-9.
- Robison JG, Thottam PJ, Greenberg LL, Maguire RC, et al. Role of polysomnography in the development of an algorithm for planning tracheostomy decannulation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 152(1):180-4.
- Gurbani N, Promyothin U, Rutter M, Fenchel MC, et al. Using polysomnography and airway evaluation to predict successful decannulation in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 153(4):649-55.
- Singh R, Saran S, Baronia A. The practice of tracheostomy decannulation—a systematic review. *J Intensive Care*. 2017; 5:38.
- Cortés C, Gálvez MJ, Moya F, Perrot D, et al. Evaluación del proceso de decanulación en pacientes traqueostomizados en el Hospital Carlos van Buren. Una cohorte retrospectiva. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2018; 78(3):251-8.
- Villalba D, Lebus J, Quijano A, Bezzi M, et al. Retirada de la cánula de traqueostomía. Revisión bibliográfica. *Rev Arg Ter Int*. 2014; 31(1): 1-8.
- Takahashi N, Takano K, Mitsuzawa H, Kurose M, et al. Factors associated with successful decannulation in pediatric tracheostomy patients. *Acta Otolaryngol*. 2017; 137(10):1104-9.
- Lind M, Lopez JJ, Merrill T, Cooper J, et al. Impact of functional status and medical comorbidities on tracheostomy decannulation in pediatric patients. *J Pediatr Rehabil Med*. 2017; 10(2):89-94.
- Funamura J, Durbin-Johnson B, Tollefson T, Harrison J, et al. Pediatric tracheotomy: indications and decannulation outcomes. *Laryngoscope*. 2014; 124(8):1952-8.
- Cristea I, Baker C. Ventilator weaning and tracheostomy decannulation in children: More than one way. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51(8):773-4.
- Avelino M, Maunsell R, Valera F, Neto J, et al. First clinical consensus and national recommendations on tracheostomized children of the Brazilian Academy of Pediatric Otorhinolaryngology (ABOPe) and Brazilian Society of Pediatrics (SBP). *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017; 83(5):498-506.

## Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

Paciente de sexo femenino de 7 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de importancia, con una curva de crecimiento pondoestatural en percentil 50 y un desarrollo neuromadurativo acorde a su edad.

Consulta por fiebre y tos de 48 horas de evolución, se medica con amoxicilina en dosis habituales y se solicita radiología de tórax frente y perfil (*Figura 1 A y B*) para evaluación posterior.

Al momento del examen físico, se constata leve asimetría en la entrada de aire a expensas de la base izquierda pulmonar, murmullo vesicular disminuido en dicha zona, tiempo inspiratorio

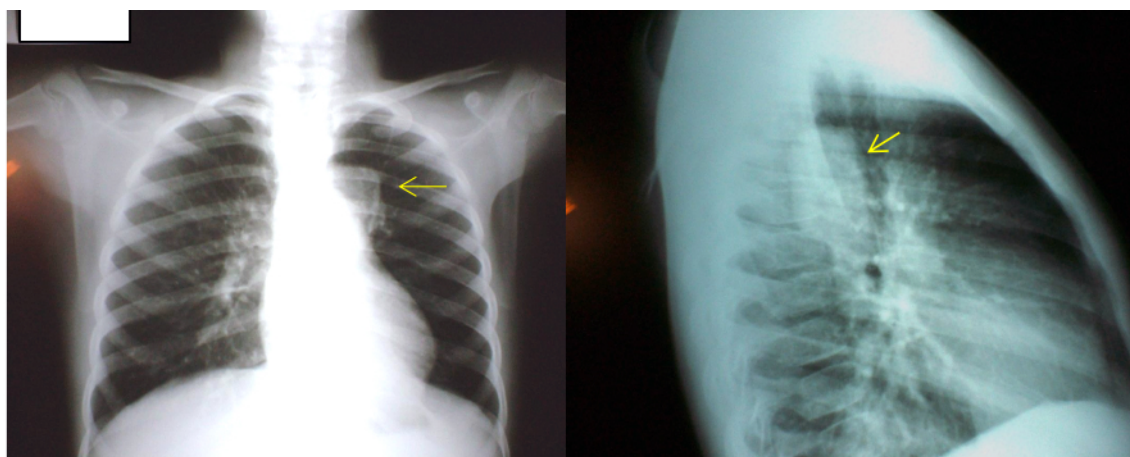
y espiratorio normales, y escasos rales en ambas bases pulmonares. Sin asimetrías torácicas a la inspección.

En virtud de la presentación clínica y las imágenes aportadas:

### ¿Cuál es su diagnóstico?

- Teratoma mediastínico.
- Quiste broncogénico.
- Quiste esofágico.
- Quiste tímico.
- Secuestro pulmonar.

FIGURA 1 A Y B. Radiografía de tórax frente y perfil. Se observa imagen paramediastínica izquierda a la altura del cayado aórtico, de bordes netos y densidad homogénea (flechas)



ARCH DIS CHILD. 2021 FEB;106(2):108-110.

### Abriendo Puertas: una práctica sugerida para profesionales médicos para cuando un niño podría comenzar a hablar de un abuso infantil

Opening doors: suggested practice for medical professionals for when a child might be close to telling about abuse

Marchant R, Carter J, Fairhurst C.

#### RESUMEN

La manera como los profesionales médicos y otros que trabajan con niños, responden cuando un niño comienza a mostrar o hablar sobre un posible abuso, puede determinar si continúa hablando y por lo tanto si puede ser resguardado. Los profesionales médicos pueden clarificar, confundir o contaminar lo que los niños cuentan, y las respuestas de los profesionales médicos a los niños pueden ser cruciales en posteriores procedimientos legales.

Este documento desafía la orientación aparentemente negativa y prohibitiva proporcionada a muchos profesionales de la salud y la educación sobre cómo responder a preocupaciones tempranas y, en cambio, ofrece un marco de orientación práctica y positiva para "abrir puertas", basado en el enfoque desarrollado por el equipo de Triangle durante muchos años. El contenido de este artículo y su enfoque también es aplicable al personal de enfermería y al personal sanitario, a los profesores y a los profesionales que trabajan con niños en el ámbito de la protección. El término "divulgación" se cuestiona y se reformula. Un ejemplo modificado de la vida real sigue a un niño de 6 años a través de una secuencia de momentos en los que un médico tiene oportunidades de abrir o cerrar puertas basándose en la experiencia clínica.

#### COMENTARIO

El artículo trata sobre cómo los profesionales médicos y otros profesionales aborden una situación de posible abuso, determinará que los chicos continúen hablando y sintiéndose seguros para poder hablar o mostrar una situación de abuso. Los profesionales pueden clarificar, confundir o contaminar el relato de los niños y esto es crucial en los posteriores procedimientos legales.

Este abordaje cambia el marco de referencia que existe por otro de abrir puertas, basado en un enfoque desarrollado por muchos años por el equipo Triangle,

que es una organización independiente que permite capacitar profesionales para tener herramientas prácticas para el abordaje de situaciones de abuso en niños y jóvenes en procedimientos legales.

La organización cuestiona y reformula el término divulgación, menciona que no es útil en protección infantil por tres razones:

1. Divulgar significa un hecho, especialmente un secreto que se da a conocer;
2. Suena como un evento único unidireccional donde el adulto es un receptor pasivo de palabras que dice un niño, en lugar de una interacción ya que debe ser considerado un proceso;
3. Crea confusión en términos legales.

El objetivo de Abriendo Puertas es conseguir suficiente información para averiguar qué acciones se requieren sin guiar a los niños ni contaminar su relato. El enfoque ofrece seguridad en término de salvaguardar a los niños y a la potencial evidencia.

Los profesionales cumplen un rol importante en proteger a los niños en situaciones de abuso y negligencia dado que son percibidos como defensores por los niños, y pueden generar confianza empática. Los niños pueden decir o mostrarles cosas que a otros no, y el modo en que los profesionales respondan frente a un posible abuso puede determinar que continúen o no contando, y la posibilidad de ser resguardado.

Investigaciones recientes en Inglaterra informan que el 85 % de los abusos en niños no son denunciados. Contrariamente a la creencia popular de que los niños no dicen acerca del abuso hay muchos que no son escuchados.

Los profesionales deben tener cuidado de no depender solamente de la información provista por los padres y garantizar que las opiniones de los niños sean escuchadas. La mejor manera de obtener información precisa de los niños es preguntar lo menos posible y hacer preguntas cortas abiertas para que desencadenen los recuerdos. Es relevante dejar a los niños decidir en qué hacer foco y no introducir ninguna información que el niño no haya mencionado.

El marco de referencia de Abriendo Puertas se basa en lo que se conoce sobre la memoria y los testimonios de los niños y sobre el impacto del trauma. La guía Abriendo Puertas es un aporte útil y claro de cómo responder a los comportamientos o comentarios de los niños en situaciones donde los profesionales son la primera línea de defensa.

1. Escuchar y atender con atención lo que ellos quieran decir o mostrar.
2. Invitación a la apertura: decime algo más, mostrame eso de nuevo. Decir mmm, uuuh, demostrar interés a la escucha.



3. Dejar en claro con tu comportamiento que estás cómodo y con tiempo.
4. Adaptar el lenguaje y la comunicación a las necesidades del niño. Ser claro en lo que necesite saber.
5. Hacer una pregunta por vez usando el lenguaje del niño.
6. Registrar adecuadamente lo que el niño dice o hace y las preguntas que realice el profesional.
7. Si un niño intenta demostrar violencia o actos sexuales usando al profesional, poner límites claros.
8. Utilizar las mismas palabras que utiliza el niño.
9. Hacer saber a los niños los pasos a dar.

El objetivo es mantener la mente abierta sobre lo que se ve y oye. Puede ser una intervención de minutos o repartirse en varias entrevistas a lo largo de semanas o meses.

Es un artículo recomendable ya que, si bien en la práctica profesional manejamos la entrevista en estos términos, esta guía da las herramientas de cómo hacerlo y es al mismo tiempo un aporte importante para la práctica profesional, para las intervenciones legales y para el comienzo de un soporte terapéutico.

Si bien se necesita capacitación en esta problemática, es importante la publicación de estas guías dado que no todo el equipo de salud que trata con niños sabe cómo manejar las entrevistas en casos de abuso infantojuvenil y a veces es el primer contacto con el niño; un abordaje inadecuado puede cerrar puertas.

Para concluir es relevante en la práctica clínica no cerrar puertas ya que se puede accidentalmente silenciar a los niños por crear ansiedad, inseguridad o confusión por una mala mirada, o un comentario desafortunado. Es nuestra expectativa que esta guía "Abriendo Puertas" sea de utilidad en las consultas con niños en situación de abuso, teniendo presente la importancia de una capacitación permanente para un abordaje adecuado.

### Agradecimiento

Por su colaboración a la Dra. Laura Viviana Waisblat, Psiquiatra Infantojuvenil, ex Jefa del Servicio Infantojuvenil de Salud Mental del Hospital Gobernador Centeno, Gral. Pico, La Pampa.

Dra. Patricia Zagalsky  
Médica Pediatra del Hospital Garrahan.  
Consultorio de protección infantojuvenil,  
Médica legista, UBA.  
Especialización en violencia familiar, UMSA.

### REFERENCIAS

- Baitas S. El relato de los niños niñas y adolescentes. Informes periciales. En Jornadas de intercambio

interdisciplinario sobre abuso sexual a niños, niñas, adolescentes. Montevideo; UNICEF: 2008. [Consulta: 30 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://pmb.aticeunicef.org.uy/opac\\_css/doc\\_num.php?explnum\\_id=94](https://pmb.aticeunicef.org.uy/opac_css/doc_num.php?explnum_id=94)

- Arredondo V, Saavedra C, Troncoso C, Guerra C. Develación del abuso sexual en niños y niñas atendidos en la Corporación Paicabi. *Rev Latinoam Cienc Soc Niñez Juv.* 2016;14(1):385-99.

---

ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL Ed.  
2021 Jan 15:fetalneonatal-2020-320486.

---

### Resultados de un enfoque uniformemente activo para los bebés nacidos entre las 22 y 24 semanas de gestación

Outcomes of a uniformly active approach to infants born at 22–24 weeks of gestation

Söderström F, Normann E, Jonsson M, Ågren J.

### RESUMEN

**Objetivo.** Determinar la supervivencia y los resultados en prematuros nacidos entre las 22 y 24 semanas de gestación en un centro con un enfoque uniformemente activo para el tratamiento de los prematuros extremos.

**Diseño del estudio.** Estudio de cohorte retrospectivo, de un solo centro que incluyó a niños nacidos entre 2006 y 2015. Las morbilidades a corto plazo evaluadas, incluyeron retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante, conducto arterioso persistente, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y displasia broncopulmonar. Los resultados del neurodesarrollo evaluados incluyeron, parálisis cerebral, discapacidad visual, discapacidad auditiva y retraso en el desarrollo.

**Resultados.** La supervivencia total fue del 64 % (143/222), oscilando entre el 52 % a las 22 semanas y el 70 % a las 24 semanas. De 133 (93 %) prematuros con seguimiento, a los 2,5 años de edad corregida, el 34 % tenía deterioro del desarrollo neurológico, clasificado en el 11 %, como moderado a grave. La retinopatía del prematuro que requirió tratamiento, la displasia broncopulmonar grave, la discapacidad visual y el retraso en el desarrollo, se correlacionan con una edad gestacional más baja.

**Conclusiones.** Un enfoque uniformemente activo para todos los bebés prematuros extremos produce resultados de las tasas de supervivencia, que no son diferentes entre las edades gestacionales de 22 a 24 semanas, con más

del 50 % de sobrevida, incluso a las 22 semanas. La mayoría no tuvo discapacidad a los 2,5 años de trastornos neurológicos, lo que sugiere que tal enfoque, no da como resultado tasas más altas en el deterioro neurológico a largo plazo.

## COMENTARIO

Los límites de la viabilidad han disminuido en las últimas décadas; de la semana 28, hace unos 30 años, pasó a 26, luego a 24 y actualmente está en las 22 semanas. Junto con esos cambios, relacionados con la mortalidad y la morbilidad, se fueron observando algunos aspectos nuevos y complejas situaciones, para los médicos, los padres y las familias. Existe incertidumbre acerca del grado de la inmadurez, las graves morbilidades y los resultados futuros.

En este estudio, se observa que la supervivencia es más elevada en relación de lo que ocurría hace varios años. A corto plazo, las morbilidades fueron menores que antes, y la mayoría no fueron afectados a los 2,5 años por trastornos neurológicos. No obstante, el 34 % tenían deterioro del desarrollo neurológico, y en el 11 %, la morbilidad era moderada o grave.

Los médicos neonatólogos deben enfrentar situaciones sumamente complejas; es muy difícil tomar la decisión de iniciar el tratamiento y continuar en los primeros días en aquellos bebés que están muy graves en los límites de la viabilidad. Lo habitual, es aplicar los máximos cuidados, al menos en los primeros días; luego el dilema se incrementa si la evolución no es favorable y la vida del bebé depende de los cuidados aplicados. Se debe apoyar a los padres, que pasan por esta angustiante y estresante situación durante varios días.

Estas conductas tienen diferencias entre los profesionales. Un grupo, está de acuerdo que hay que salvar la vida "a cualquier precio", y mantienen los cuidados sin tener en cuenta las graves secuelas, especialmente en el neurodesarrollo. Se suele decir a los padres, que se hace todo para mantener la supervivencia de su bebé; esta actitud puede generar el encarnizamiento terapéutico. Puede ocurrir que padres y médicos, se conviertan en rehenes de la medicina moderna, y perpetúen las terapéuticas inadecuadas.

Otro grupo de pediatras actúan en forma diametralmente opuesta y desde antes del nacimiento de los prematuros extremos, generan una relación totalmente abierta y compasiva con los padres. Les manifiestan las complejidades intensas que tendrán los tratamientos de sus hijos. Es frecuente y entendible, que los padres al principio tengan esperanzas y estimulen la continuidad de los cuidados, pero con el correr de los días, suelen dudar en forma progresiva y cada vez más.

Es importante señalar, que, en la evolución a largo plazo, lo habitual es sostener a la edad gestacional como único parámetro, pero este error ha perdurado mucho tiempo. Existe una gran complejidad en los márgenes de la viabilidad para tomar decisiones; además de la edad gestacional y los aspectos sociales, se deben conocer otros aspectos muy importantes como el peso al nacer, el género, la indicación de esteroides prenatales, la necesidad de reanimación muy avanzada al nacimiento y la morbilidad grave.

Los aspectos sociales han cobrado cada vez mayor importancia. Doyle y col., realizaron un estudio para evaluar la importancia de los aspectos sociales y biológicos con la evolución a largo plazo, en prematuros menores de 1000 g. Observaron, que las variables como nivel socioeconómico bajo y menor educación materna, influyeron negativamente en los resultados tardíos. Las variables biológicas perinatales, tuvieron asociaciones adversas, principalmente en los resultados cognitivos y académicos.

Entre los estudios publicados que abordaron el seguimiento a largo plazo de los prematuros extremos, es de destacar el de Marlow que evaluó a los 6 años una extensa cohorte de prematuros nacidos entre las 22 y 25 semanas. Hallaron que la tasa de supervivencia sin ninguna discapacidad a esa edad fue del 0 % en nacidos a las 22 semanas, el 1 % a las 23, el 3 % a las 24 y el 8 % a las 25 semanas. Si bien este estudio basado solo en la edad gestacional puede presentar sesgos y limitaciones, los resultados fueron realmente alarmantes.

Una reciente revisión sistemática, evaluó los resultados cognitivos en niños nacidos prematuros pequeños desde 1990 a 2008. Observaron grandes déficits en la inteligencia sin mejoría en el resultado cognitivo entre 1990 y 2008. Estos hallazgos enfatizan que los cuidados neonatales después del parto, en prematuros extremos, siguen siendo un dilema importante. No obstante, la incertidumbre sobre cómo será la evolución de los prematuros extremos, es muy probable que pronto se pueda conocer mucho mejor el pronóstico de los prematuros, a corto y largo plazo.

Dr. José M. Ceriani Cernadas  
Editor en Jefe

## REFERENCIAS

- Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, et al. Intensive care for extreme maturity-moving beyond gestational age. *N Engl J Med.* 2008; 358(16):1672-81.
- Ruthford E, Ruthford M, Hudak ML. Parent-Physician Partnership at the Edge of Viability. *Pediatrics.* 2017; 139(4):e20163899.

- Doyle LW, Cheong JLY, Burnett A, Roberts G, et al. Biological and Social Influences on Outcomes of Extreme-Preterm/ Low- Birth Weight Adolescents. *Pediatrics*. 2015; 136(6):e1513-20.
- Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*. 2011; 306(21):2348-58.
- Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Pappas A, et al. Association of Neurodevelopmental Outcomes and Neonatal Morbidities of Extremely Premature Infants With Differential Exposure to Antenatal Steroids. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(12):1164-72.
- Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, van Goudoever JB, et al. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors. A meta-analysis and meta-regression. *JAMA Pediatr*. 2018; 172(4):361-7.

---

LANCET CHILD ADOLESC HEALTH. 2021 Mar;5(3):167-177.

---

### Alteraciones en neuroimágenes en niños con infección por SARS-CoV-2: Estudio colaborativo multicéntrico, multinacional

Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study

Lindan CE, Mankad K, Ram D, Kocielek LK, et al.

#### RESUMEN

**Introducción:** Las manifestaciones en el sistema nervioso central (SNC) del COVID-19 en los niños se describieron al principio en reportes de casos clínicos lo que limita la posibilidad de apreciar el amplio espectro de la enfermedad en los pacientes pediátricos. El objetivo fue identificar suficientes casos que podrían ser evaluados en forma conjunta para entender mejor las manifestaciones en las neuroimágenes del COVID-19 en la población pediátrica.

**Métodos:** Se realizó un llamado internacional sobre niños con encefalopatía relacionada a infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) con hallazgos anormales en las neuroimágenes. Se solicitaron datos de la historia clínica, plasma y líquido cefalorraquídeo. Estos datos fueron revisados por un panel central de neuroradiología, un neurólogo infantil y un experto en enfermedades infecciosas pediátricas. Los niños se categorizaron según el momento

de la probable exposición al SARS-CoV-2. Se excluyeron los casos en que no se pudo establecer una relación directa con la infección por SARS-CoV-2 o podría haber una causa diagnóstica alternativa. Los datos aceptados por el centro de referencia de imágenes de 10 países fueron revisados a distancia por un panel central de 5 neuroradiólogos pediátricos y se obtuvo una opinión consensuada sobre los hallazgos en las neuroimágenes.

**Hallazgos:** Se identificaron 38 niños con enfermedad neurológica relacionada a infección por SARS-CoV-2 procedentes de Francia (n = 13), Reino Unido (n = 8), EE. UU. (n = 5), Brasil (n = 4), Argentina (n = 4), India (n = 2), Perú (n = 1), y Arabia Saudita (n = 1). Se identificaron patrones recurrentes de la enfermedad, con anomalías en las neuroimágenes de leves a graves. El patrón más común fue el similar al de la encefalitis aguda diseminada inmunomediada postinfecciosa (16 pacientes), mielitis (8 pacientes) y realce neural (13 pacientes). El realce de los nervios craneales podía ocurrir en ausencia de síntomas neurológicos. Las lesiones del esplenio del cuerpo caloso (7 pacientes) y la miositis (4 pacientes) se observaron en forma predominante en niños con el síndrome inflamatorio multisistémico.

Las complicaciones cerebrovasculares son menos frecuentes en niños que en adultos. No hubo patologías pre-existentes importantes y la mayoría de los niños tuvo una evolución favorable. Sin embargo, las co-infecciones fatales atípicas del SNC se vieron en 4 niños previamente sanos infectados con SARS-CoV-2.

**Interpretación:** En los niños se ven anomalías del SNC en la fase aguda y en la fase diferida de la infección por SARS-CoV-2. Patrones similares de enfermedad y manifestaciones atípicas en las neuroimágenes se pueden encontrar y deben reconocerse como potencialmente debidas a la infección por SARS-CoV-2, como un factor etiológico subyacente. Se necesitan estudios específicos de cohortes pediátricas para comprender mejor los efectos de la infección por SARS-CoV-2 sobre el SNC durante su presentación y a largo plazo.

#### COMENTARIO

*La patología coronavirus 2019 (COVID-19) es un síndrome respiratorio grave causado por el SARS-CoV-2, que desde diciembre de 2019 alcanzó proporciones pandémicas. Si bien inicialmente la población pediátrica parecía menos afectada comparada*



con la mayor prevalencia y gravedad del cuadro en los pacientes adultos, la evolución de la pandemia permitió identificar niños y adolescentes con cuadro graves, que presentan sintomatología neurológica o síndrome multisistémico inflamatorio asociados a COVID-19.<sup>1-4</sup>

En un estudio reciente sobre 1695 pacientes menores de 21 años hospitalizados en 52 centros de atención con una prueba positiva para SARS-CoV-2, 365 (22 %) pacientes presentaron compromiso neurológico documentado, siendo más frecuente en aquellos pacientes con patología neurológica previa.<sup>4</sup>

Los posibles mecanismos asociados con el compromiso neurológico en pacientes con COVID-19 incluyen: 1- Infección directa del SNC por SARS-CoV-2, como el compromiso de los nervios olfatorios y anosmia clínica, encefalitis o meningoencefalitis y mielitis transversa; sin embargo, pocas publicaciones pudieron demostrar la presencia de ARN viral por PCR en líquido cefalorraquídeo (LCR) en estos pacientes; 2- Efecto indirecto de la infección en SNC asociado al estado de hipercoagulabilidad por la activación de vías proinflamatorias y protrombóticas, que favorecen el desarrollo de eventos cerebrovasculares agudos. 3- Compromiso neurológico post-infeccioso que respondería a un mecanismo inmunomediado luego de la infección aguda, y que incluye: encefalomielitis diseminada aguda (ADEM) y encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda (ANE) como ejemplos de compromiso del SNC; síndrome de Guillain-Barré y plexopatía braquial como ejemplos de compromiso del sistema nervioso periférico.<sup>5,6</sup>

El artículo de Lindan y col. describe el espectro de anomalías halladas en las neuroimágenes en una serie de niños con COVID-19, a partir de una iniciativa de la Sociedad Americana de Neuroradiología Pediátrica (ASPNR).<sup>7</sup> Este estudio multicéntrico, multinacional, y retrospectivo logró reunir información clínica y radiológica de 38 pacientes pediátricos con COVID-19 y anomalías en las neuroimágenes. El cuadro neurorradiológico más frecuente fue ADEM (16 [42 %] pacientes), mostrando en las RMN áreas de señal hiperintensa en la sustancia blanca y gris cerebral, con variable refuerzo post-contraste, en pacientes con clínica de encefalopatía aguda y déficits multifocales. Siete niños (18 %) presentaron compromiso aislado del esplenio del cuerpo calloso y 6 (16 %) pacientes desarrollaron accidentes cerebrovasculares isquémicos. Hallazgos menos frecuentes incluyeron realce post-contraste de pares craneanos en 5 pacientes (13 %), captación de raíces de la cauda equina en otros 3 niños (8 %), mielitis transversa aislada (no asociada a ADEM) en 2 (5 %), signos de cerebelitis en 1 paciente (3 %), y de

laberintitis en otro niño (3 %).

La mayoría de los pacientes presentaron una evolución favorable. Sin embargo, 4 niños con COVID-19 y coinfecciones presentaron los cuadros más graves seguidos de muerte, a pesar de recibir tratamiento agresivo. Dos pacientes desarrollaron una meningitis tuberculosa fulminante. Otro paciente desarrolló una grave encefalopatía siguiendo un cuadro de varicela, con focos de lesión isquémica y microsangrados múltiples en neuroimágenes, con detección de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y virus del herpes zóster en sangre y LCR. El cuarto niño presentó un cuadro de meningitis, vasculitis e infartos cerebrales multifocales, en el contexto de sepsis con cultivos positivos en sangre y LCR para *Fusobacterium necrophorum* y *Streptococcus constellatus*. Estos cuatro niños presentaron un cuadro excepcionalmente grave, pero plantean la posibilidad que el SARS-CoV-2 interfiera en la respuesta inmune normal del huésped y evolucione en forma sinérgica con la coinfección, contribuyendo a tan grave evolución.

Será necesario desarrollar estudios que investiguen específicamente la respuesta inmune humoral y celular, así como el repertorio de citoquinas participantes en aquellos pacientes pediátricos que desarrollen compromiso neurológico en el curso de su COVID-19, que nos permita ampliar el conocimiento sobre la patogénesis de esta complicación asociada a la infección por SARS-CoV-2.

Dra. Silvia N. Tenenbaum

Neuróloga Infantil,

Jefe de Clínica, Servicio de Neurología,

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

## REFERENCIAS

1. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, et al. Neurological complications of SARS-CoV-2 infection in children: A systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr*. 2020;fmaa070.
2. Abdel-Mannan O, Eyre M, Lobel U, Bamford A, et al. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. *JAMA Neurol*. 2020;77(11):1-6.
3. Beslow LA, Linds AB, Fox CK, Kossorotoff M, et al. Pediatric ischemic stroke: an infrequent complication of SARS-CoV-2. *Ann Neurol*. 2021;89(4):657-65.
4. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, et al. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome. *JAMA Neurol*. 2021:e210504.
5. Southcombe L. COVID-19. Associated neurological manifestations. *EMJ Neurol*. 2020;8(1):19-21.



- Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020;143(10): 3104-20.
- Lindan CE, Mankad K, Ram D, Kocielek LK, et al. Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(3):167-77.

ARCH DIS CHILD. 2021 JAN;106(1):58-61.

### Uso de la oximetría para la detección de la apnea obstructiva del sueño en pediatría: ¿es suficiente una noche y son 6 horas demasiado?

Use of oximetry to screen for paediatric obstructive sleep apnoea: is one night enough and is 6 hours too much?

Galway NC, Maxwell B, Shields M, O'Donoghue D.

#### RESUMEN

**Introducción:** La oximetría de pulso nocturna puede usarse para detectar la apnea obstructiva del sueño mediante el puntaje de oximetría de McGill. Este puntaje tiene un umbral de tiempo de 6 h para considerarse técnicamente adecuado. Se ha sugerido que una oximetría de una noche es suficiente como detección de la apnea obstructiva del sueño con el puntaje de oximetría de McGill.

**Objetivos:** 1. Evaluar las variaciones noche a noche del puntaje de oximetría de McGill. 2. Evaluar el impacto de registrar 3 noches de oximetría sobre el campo de la apnea obstructiva del sueño. 3. Evaluar si se descartan datos útiles del puntaje de oximetría de McGill cuando se usa un registro de oximetría con un límite de 6 horas.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de oximetría de pulso nocturna hecho en el hogar durante 3 noches consecutivas en pacientes pediátricos con sospecha de apneas obstructivas del sueño. Los estudios fueron clasificados con el puntaje de oximetría de McGill con registros de  $\geq 6$  y  $\geq 4$  horas.

**Resultados:** Se estudiaron 329 pacientes. Los puntajes de las 3 noches mostraron poco o moderado acuerdo. Durante la primera noche 126 pacientes (38 %) fueron positivos para apnea obstructiva del sueño. Cuando se hicieron registros durante las 3 noches, 195 pacientes (59 %) fueron positivos en al menos una de las noches. Hubo 48 pacientes con estudios de 4 a 6 horas de duración en una o más noches. Si se

clasifican estos estudios, 20 pacientes (42 %) serían positivos para apneas obstructivas del sueño al menos en una noche, según la puntuación de estos estudios solamente.

**Conclusión:** Una noche de oximetría puede no ser suficiente para detectar la apnea obstructiva del sueño. Si se disminuye el umbral de tiempo a  $\geq 4$  horas puede aumentar la capacidad de detección de la oximetría nocturna.

#### COMENTARIO

El estándar de oro para el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) en pediatría es la polisomnografía nocturna.<sup>1</sup> La oximetría nocturna es una herramienta de detección alternativa en la población de niños con hipertrofia de amígdalas y adenoides<sup>2</sup> e incluso niños con síndrome de Down.<sup>3</sup> El puntaje de oximetría de McGill (MOS) ha sido validado para estimar la gravedad del SAOS [4]. Tiene en cuenta el número de desaturaciones en racimo  $< 90$ ,  $< 85$  y  $< 80$  %. Se sugiere que el registro sea como mínimo de 6 h.

En el presente estudio Galway NC y col. evalúan en un diseño retrospectivo: 1. La variabilidad del MOS en 3 noches consecutivas; 2. Si la recomendación de descartar oximetrías de  $< 6$  h de duración implica pérdidas en la capacidad de diagnosticar SAOS.

La población estudiada fue de 329 niños de 4 años (IQR 2-7). Los resultados muestran que con una primera noche se diagnostica SAOS en el 38 % de pacientes y al sumar 3 noches consecutivas incrementa el diagnóstico de SAOS al 59 % de la población. Además, evaluaron estudios de 48 pacientes que hubiesen sido descartados por no cumplir con el criterio de duración de registro  $> 6$  h; 20 (42 %) tenían MOS positivo para SAOS a pesar de ser de duración menor a la recomendada.

Los autores proponen que debido a la variabilidad inter-noche la realización de 3 noches consecutivas aumentaría la capacidad de detección del test para SAOS. Por otro lado, sugieren que el SAOS se puede diagnosticar con registros de entre 4 y 6 h.

Dra Vivian Leske

Unidad de Sueño

Servicio de Neumonología

Hospital de Pediatría "Prof. J. P. Garrahan"

Buenos Aires, Argentina.

#### REFERENCIAS

- Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47(1):69-94.

2. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, Waters KA, et al. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2000;105(2):405-12.
3. Coverstone AM, Bird M, Sicard M, Tao Y, et al. Overnight pulse oximetry for evaluation of sleep apnea among children with trisomy 21. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(12):1309-15.
4. Nixon GM, Kermack AS, Davis GM, Manoukian JJ, et al. Planning adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry. *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt1):e19-25.

---

JAMA PEDIATR. 2021 Apr 12;e206364

---

## Mortalidad infantil asociada con la exposición prenatal a opioides

Infant mortality associated with prenatal opioid exposure

Leyenaar JK, Schaefer AP, Wasserman JR, Moen EL, et al.

### RESUMEN

**Importancia.** El conocimiento de los resultados de salud entre los bebés expuestos a opioides es limitado, en particular para aquellos que no han sido diagnosticados con síndrome de abstinencia de opioides neonatal (SAON).

**Objetivos.** Describir la mortalidad infantil entre los lactantes expuestos a opiáceos, e identificar cómo difiere el riesgo de mortalidad en los lactantes expuestos a opiáceos, con y sin diagnóstico de SAON, en comparación con los bebés sin exposición a opiáceos.

**Diseño, ámbito y participantes.** Se llevó a cabo, un estudio de cohorte retrospectivo de díadas materno-infantiles, vinculando pedidos de atención médica con registros vitales de nacimientos desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2014, con seguimiento de los bebés hasta el año de edad (hasta 2015). Se incluyeron las díadas materno-infantiles, si el bebé nació en Texas entre las 22 y 43 semanas de edad gestacional, de madres de 15 a 44 años, asegurada por Texas Medicaid. El análisis de datos se realizó desde mayo de 2019 hasta octubre de 2020.

**Exposición.** La exposición primaria fue exposición prenatal a los opioides, estratificando a los lactantes por la presencia o ausencia de un diagnóstico de SAON durante la hospitalización al nacer.

**Principales resultados y medidas.** El

riesgo de mortalidad infantil (muerte a la edad < 365 días) se examinó con las pruebas de Kaplan-Meier y rango logarítmico. Se estimó una serie de modelos de regresión logística, para determinar las asociaciones entre la exposición prenatal a opioides y la mortalidad, ajustando las características maternas y neonatales, y agrupando a los lactantes al nivel materno, para tener en cuenta la dependencia estadística, debida a los nacimientos múltiples durante el período del estudio.

**Resultados.** Entre 1 129 032 díadas materno-infantiles, 7207 tuvieron exposición prenatal a opioides, incluidas 4238 diagnosticadas con SAON (peso medio [DE] al nacer, 2851 [624] g) y 2969 no diagnosticadas con SAON (peso medio [DE] al nacer, 2971 [639] g). La mortalidad infantil, fue de 20 por 1000 nacidos vivos, en los lactantes expuestos a opioides, sin diagnóstico de SAON, 11 por 1000 nacidos vivos para los lactantes con SAON y 6 por 1000 nacidos vivos en el grupo de referencia ( $P < 0,001$ ). Después de ajustar las características maternas y neonatales, la mortalidad en los lactantes con un diagnóstico SAON, no fue significativamente diferente de la población de referencia (razón de posibilidades, 0,82; IC del 95 %, 0,58-1,14). Por el contrario, las probabilidades de mortalidad en los lactantes expuestos a opioides, no diagnosticados con SAON fueron un 72 % mayores que la población de referencia (razón de probabilidades, 1,72; IC del 95 %, 1,25-2,37).

**Conclusiones y relevancia.** En este estudio, los bebés expuestos a opioides tuvieron un mayor riesgo de mortalidad, y los tratamientos y cuidados brindados a los diagnosticados con SAON pueden ser protectores. Se justifican las intervenciones para cuidar a las díadas materno-infantiles expuestas a los opioides, independientemente de la gravedad percibida de la abstinencia de opioides neonatales.

### COMENTARIO

*En este estudio se observó la evolución de los niños nacidos de madres que consumían opioides, estratificando a los lactantes por la presencia o ausencia del diagnóstico de síndrome de abstinencia de opioides neonatal (SAON) durante la hospitalización al nacer.*

*Entre los hábitos de las madres embarazadas, los más frecuentes son fumar durante la gestación, y en todos los meses. Los efectos de fumar generan una disminución en el peso de sus bebés, y al nacer son pequeños para la edad gestacional. Esto se observa,*

tanto en los nacidos a término, como también en los prematuros.

La adicción del ser humano a sustancias lícitas e ilícitas es multifactorial, y los cambios que han ocurrido en el entorno social en el mundo, aparentemente juegan un papel primordial en esta realidad.

Las drogas como cocaína y heroína también aumentan intensamente el riesgo para la madre y el bebé. El uso de cocaína en el embarazo conlleva riesgos maternos, tales como arritmias cardíacas, accidentes vasculares en el cerebro e hipertensión arterial. Estos riesgos se asocian con el aumento de morbimortalidad fetal, por daño cerebral y muerte fetal. El daño que la droga ocasiona en el cerebro, puede causar un desarrollo inadecuado que genera diversos trastornos cerebrales.

El consumo de la cocaína en el ser humano ha ido creciendo cada vez más, y principalmente en los adultos varones. Sin embargo, ya desde hace varios años, se ha observado un aumento en el consumo de cocaína en las mujeres, e incluso cuando están embarazadas. En la gestación, es muy probable que las madres no digan que están tomando cocaína, a sus ginecólogos y obstetras, que no les resultan fácil conocerlo en forma adecuada. Son las madres que no dan la información y consumen cocaína desde antes del embarazo y continúan durante la gestación.

Es necesario difundir que la cocaína puede generar graves trastornos durante la gestación para tratar que las madres dejen de consumirla. De ser así, su bebé estará mejor al nacer, con beneficios que podrían persistir toda su vida.

Dr. José M. Ceriani Cernadas  
Editor en Jefe

## REFERENCIA

- Loredó Abdalá L, Casas Muñoz A, Monroy Llaguno DA. La cocaína: sus efectos en la mujer embarazada y en el producto de la gestación. *Rev Fac Med (Méx)*. 2014;57(3):5-8.

---

J CYST FIBROS. 2021 JAN;20(1):25-30

## Características clínicas de la infección por SARS-CoV-2 en niños con fibrosis quística: estudio observacional internacional

Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: An international observational study

Bain R, Cosgriff R, Zampoli M, Elbert A, et al.

## RESUMEN

**Introducción:** La presencia de comorbilidades, que incluyen los problemas respiratorios subyacentes, ha sido identificada como un factor de riesgo para COVID-19 grave. La información sobre el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 en niños con fibrosis quística es limitada, aunque vital para proveer asesoramiento preciso a los niños con fibrosis quística, sus familias, cuidadores y equipos clínicos.

**Métodos:** Los casos de infección por SARS-CoV-2 en niños con fibrosis quística menores de 18 años se tomaron del CF Registry Global Harmonization Group provenientes de 13 países, entre el 1° de febrero y el 7 de agosto de 2020.

**Resultados:** se registraron y analizaron datos de 105 niños. La mediana de edad de los casos fue de 10 años (rango intercuartílico 6-15), el 54 % fueron varones y la mediana del porcentaje del volumen espiratorio forzado en un segundo fue del 94 % (rango intercuartílico 79-104). La mayoría (71 %) de los niños fueron atendidos en la comunidad durante su enfermedad COVID-19. De 24 niños ingresados al hospital, 6 requirieron oxígeno suplementario y 2, ventilación no invasiva. Alrededor de la mitad recibieron antibióticos, 5 niños fueron tratados con antivirales, 4, con azitromicina y 1, con corticoides adicionales. Los niños que fueron hospitalizados tenían menor función pulmonar y puntajes Z reducidos de índice de masa corporal. Un niño falleció a las 6 semanas de tener pruebas positivas para el SARS-CoV-2, tras un periodo de deterioro que no se atribuyó a la enfermedad COVID-19.

**Conclusiones:** La infección por SARS-CoV-2 en los niños con fibrosis quística se asocia en forma habitual con una enfermedad moderada en aquellos que no tiene una enfermedad pulmonar grave preexistente.

## COMENTARIO

Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica constituyen un grupo de riesgo ante infecciones virales como la influenza, y entre ellos los niños y adolescentes con fibrosis quística (FQ).<sup>1</sup> La pandemia por la novedosa enfermedad COVID-19 causó gran preocupación en esta comunidad de pacientes, sus familias y en los equipos de salud que los asisten. La discontinuación de las visitas de control presenciales por las medidas de aislamiento implementadas hizo más difícil conocer la prevalencia y el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 en este grupo.

*Este trabajo multicéntrico, internacional, de 19 países entre febrero y agosto de 2020 y del que participó por nuestro país el Hospital Garrahan, nos informa el curso clínico de 105 pacientes con FQ menores de 18 años con diagnóstico molecular o clínico de COVID-19. Los datos evidencian que un 29 % de ellos fueron asintomáticos y solo un paciente experimentó pérdida de gusto y olfato. Más de 2/3 de los pacientes cursó el cuadro en forma ambulatoria y, de los hospitalizados, solo un paciente requirió cuidados intensivos y ventilación invasiva. Aquellos hospitalizados evidenciaban un peor estado nutricional y menor función pulmonar que los que no requirieron internación. No se registraron muertes atribuibles al COVID-19 y solo un paciente falleció un mes después asociado al deterioro clínico existente previo a la pandemia. La mayoría se recuperó por completo, incluidos dos pacientes trasplantados.*

*Esta es la primera y más numerosa serie publicada de pacientes pediátricos con FQ y aporta información de*

*importancia para la atención de los pacientes, que eran desconocidos al inicio de la pandemia. La recolección de datos a futuro es imprescindible, especialmente debido al surgimiento de variantes genómicas del virus asociadas tal vez a una diferente tasa de transmisibilidad y morbimortalidad. La participación de este grupo de pacientes en los ensayos clínicos debe estar asegurada y el acceso a los programas de inmunización debe ser una prioridad cuando se logre la aprobación de las agencias regulatorias.*

**Dr. Fernando Rentería**

*Jefe de Servicio de Neumonología*

*Hospital Sor Ludovica de La Plata*

*Director del Centro Provincial de Fibrosis Quística*

#### **REFERENCIA**

1. Viviani L, Assael BM, Kerem E, ECFS (A)H1N1 study group. Impact of the A (H1N1) pandemic influenza (season 2009-2010) on patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011;10(5):370-6.



## Archivos hace 75 años

AÑO XVII

AGOSTO DE 1946

TOMO XXVI. N° 2

### ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

*Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría*

#### CONSIDERACIONES SOBRE LA TERAPEUTICA DE LA MENINGITIS A PFEIFFER CON MOTIVO DE TRES CASOS CURADOS CON SULFADIAZINA Y SUERO DE CONEJO ANTI H. INFLUENZAE TIPO B

REVISION BIBLIOGRAFICA

POR EL

DR. FEDERICO C. MILIA

Aun cuando la importancia de las infecciones causadas por el hemophilus influenzae en el niño es grande, ya que da origen —sobre todo en el niño menor de dos años— a cuadros frecuentes y de gravedad tal que hasta hace poco eran de pronóstico prácticamente mortales (meningitis y laringotraqueobronquitis), su estudio en nuestro medio ha sido descuidado. Su ataque ha sido enfocado con un criterio simplista quizás motivado en una sobrevaloración de los nuevos agentes antiinfecciosos (sulfonamidas y penicilina) y de la endoscopia. Habiendo el autor tenido la oportunidad de tratar tres casos de meningitis a Pfeiffer de acuerdo a los conocimientos existentes en la actualidad, mediante la publicación de los resultados obtenidos y el comentario de ellos, intenta corregir ese criterio simplista.

Es la meningitis a Pfeiffer un proceso de no escasa frecuencia: Lindsay<sup>1</sup> da una frecuencia del 15,6 %; Santa María y Bolognesi<sup>2</sup>, en Rosario el 11 %, haciendo recalcar la posibilidad que su frecuencia sea mayor si los exámenes bacteriológicos se hacen en forma correcta; Alexander<sup>3</sup> afirma que en muchas instituciones es la causa más frecuente de meningitis cuando no existe la infección meningocócica en el ambiente en forma preponderante; Scott y Bruce<sup>4</sup> afirman que ocupa un puesto que oscila del primero al cuarto según las zonas; Levinson<sup>5</sup> señala que su frecuencia varía según las estaciones, oscilando su importancia como causa de meningitis del tercero al quinto puesto; Ford<sup>6</sup>, la estima en el 20 % de todas las meningitis purulentas; Neal, Jackson y Appelbaun<sup>7</sup>,

4,1 %; Elkeles<sup>8</sup>, el 39 %, llamando la atención sobre la gran frecuencia con que se la ve en los niños, la atipia con que se presenta el bacilo al examen directo y la necesidad de cultivos en medios adecuados para su individualización. Todas estas cifras citadas, a las que podrían agregarse otras y dejando de lado su cierta discordancia que podría ser explicada por variaciones epidémicas y de lugar, afirman la importancia del proceso en cuanto a su frecuencia.

Si a los datos anteriormente dados sumamos el que en toda la literatura mundial es considerada como una afección prácticamente mortal, se comprenderá la importancia del proceso: Blacque 85 % (1911); Holt 100 % (1918); Rivers 92 % (1922); que en lactante se eleva a 96 %; Bloom 92,5 % (1931); Neal, Packson y Appelbaun 96,4 % (1934); Jenks-Rabdill 100 % (1931); Eldhal 100 % (1927 a 1937); Cardelle y Aballi 100 % (1939), y Wallgren 100 % (1938), citados por Cibils Aguirre, Alzaga y Calcamari<sup>9</sup>; Pelfort, en el Uruguay, citado por Ramón Guerra<sup>10</sup>, en 27 casos 100 %; el mismo autor, en el Hospital "Dr. Pedro Visca" (1923 a 1940), en que se observaron 57 casos, 96,8 %; Trambusti<sup>11</sup>, en 1927 hace una recopilación con 295 casos y encuentra una mortalidad del 93,57 % que sube en los menores de dos años a 87,26 %; Wilkes-Weis y Huntington<sup>12</sup> (1936), en una revisión de 500 casos da una mortalidad de 87,6 % por debajo de los 2 años de edad y 79,5 % en los mayores.

Dos han sido los caminos por los que se han encaminado los intentos de bajar estas desastrosas cifras de mortalidad: la quimioterapia y la vía biológica, mediante un mejor conocimiento y comprensión de la biología del bacilo.

#### BIOLOGIA DEL HEMOPHILUS INFLUENZAE

Este germen posee características biológicas que lo hacen semejante en su biología, patología y terapéutica a otras dos bacterias invasoras comunes del humano: meningococo y neumococo<sup>13</sup>. Es él un común huésped del árbol respiratorio superior del hombre en donde existe bajo la forma de un bacilo no encapsulado, no tipificable y no patógeno. Bajo la acción del virus del catarro estacional y posiblemente también por el virus de la influenza —como lo demostró Dochez y colaboradores en el chimpancé<sup>14</sup> y Smoroditsoff, Drostychemskaya y Sishkina en voluntarios, citados por Nassau<sup>15</sup>— pasa a su estado patógeno: bacilo encapsulado, tipificable y potencialmente patógeno.

La iniciación de un mejor conocimiento biológico del bacilo de Pfeiffer fué iniciada por Pittman M.<sup>16</sup> en 1931. Esta investigación demostró, mediante tinciones especiales, que este bacilo en su forma patógena es encapsulado, que la cápsula que le rodea está constituida por polisacáridos hidrosolubles los que, al solubilizarse en el medio interior del huésped, por poseer poder antigénico daban origen a anticuerpos que los



hacían clasificables en seis grupos distintos: a, b, c, d, e y f. Posteriormente se describió una variante a la que se le llamó R. La importancia de estos distintos grupos es completamente dispar en cuanto a su importancia como agentes patógenos: el segundo grupo, el b, era el constante o casi constante productor de procesos graves (Pittman aisló sólo una vez el grupo f en el l. c. r.<sup>17</sup>; Parke<sup>18</sup> relata un caso de meningitis a bacilo de Pfeiffer tipo f y Mc Limore y Whithead<sup>19</sup> otro caso. La existencia de la cápsula antes citada puede utilizarse como medio de diagnóstico rápido de certeza, como lo afirma Alexander<sup>20</sup>, haciendo actuar en un porta el material aislado, un anticuerpo conocido (antisuero tipificado) y un colorante como el azul de metileno diluido. Esta reacción ha sido llamada del *edema capsular* (capsular swelling) y es semejante en un todo a la reacción de Neufeld para la tipificación de los neumococos. Su importancia práctica es enorme, ya que el polimorfismo con que se presenta el bacilo y el hecho que se requieran medios de cultivos especiales para su individualización cierta, ha hecho que la importancia de este germen en las meningitis haya sido mal valorado y en los procesos pulmonares agudos de la infancia casi desconocido durante mucho tiempo. La reacción del edema capsular al requerir escaso tiempo, mínimo equipo de laboratorio, poseer una fidelidad extrema —igual a la de los cultivos— e identificar al germen y al tipo que él pertenece, permite en un limitado tiempo la iniciación inmediata del tratamiento correcto. Mayores datos en cuanto la técnica han sido dados por Alexander y colaboradores<sup>21</sup>. Las características del germen en cuanto a los cultivos son ya conocidos: produce crecimientos iridiscentes en el medio de agar sangre de Levinthal, produce indol en sus cultivos y requiere para su crecimiento dos factores (X y V) que han sido recientemente identificados con la hematina y una coenzima. La facilidad en aislar el germen en las afecciones agudas respiratorias es mucho mayor, ya que en las de gravedad, (laringotraqueobronquitis) el mucus recolectado es un cultivo puro de esta bacteria.

Los datos anteriormente dados han sido confirmados por el mismo Alexander<sup>22</sup> en el Babies Hospital de Nueva York; ella demostró en 847 niños que 217 poseían el bacilo de Pfeiffer en su árbol respiratorio superior, siendo 166 no iridiscentes y no encapsulados; sólo el 18 % de los gérmenes aislados eran tipificables y de este porcentaje tipificable pertenecían el 78 % al tipo b, repartiéndose él, en cuanto a la importancia patógena del proceso en: sin evidencia de infección 16 %, infecciones del árbol respiratorio 29 % e infecciones severas 55 %.

#### SUERO ANTI HEMOPHILUS INFLUENZAE TIPIFICADO

Aun antes de los conocimientos antes citados, se intentó la producción de sueros anti-Pfeiffer y así Wollstein en 1911 —citado por Parke<sup>18</sup>—

produjo antisueros en chivas, pero la utilización de cejas no tipificadas y a veces no suficientemente virulentas, los hicieron de valor irregular y escaso. Fué esto corregido y se obtuvieron sueros de caballos anti H. Influenzae potentes. Sin embargo, para obtener resultados medianos fué necesario utilizar la vía intrarraquídea y la adición de complemento fresco que inicialmente fué de cobayo y caballo<sup>22</sup> y más tarde, tras la demostración de Dingle, Fothergill y Chandler<sup>23</sup> humano. Los resultados, aún cuando alentadores, no estaban proporcionados a lo que era dable esperar desde el punto de vista teórico. Recién en 1937 Alexander, siguiendo los trabajos de Pittman<sup>27</sup> sobre las distintas cejas de H. Influenzae y basándose sobre el hecho observado por Pittman y Goodner —citados por Scully y Menten<sup>24</sup>— que la fijación del complemento de carbohidratos específicos purificados de H. Influenzae sólo ocurre en el suero de conejo pero no en el de caballo y en la similitud biológica del neumococo con el bacilo de Pfeiffer, produjo suero de conejo anti H. Influenzae tipificado potente. En realidad no existen hechos experimentales que apoyen la superioridad del suero de conejo anti Pfeiffer sobre el de caballo; existen sí hechos que demuestran esta superioridad en el suero antineumococo. El tamaño de la molécula del anticuerpo existente en el antisuero de conejo ha sido demostrada ser un quinto menor que la del anticuerpo del antisuero de caballo, hecho este que explicaría, quizás parcialmente, los excelentes resultados clínicos obtenidos mediante el uso del antisuero de conejo por vía endovenosa y el hallazgo de anticuerpos en el l. c. r. cuando se usa esta vía. El segundo hecho que hace superior al suero de conejo es el hecho de la ausencia de una zona de inhibición de la protección dada por el suero cuando se excede una dosis óptima. El tercer y último hecho es, como ya se ha dicho más arriba, que la fijación del complemento del carbohidrato específico sólo se efectúa en el suero de conejo.

La necesidad de orientar el tratamiento de las infecciones a H. Influenzae de acuerdo a las líneas ya señaladas, fué lo que movió a Alexander a seguirlas y describe así dicha similitud: "... fuimos capaces de demostrar que estos gérmenes podían ser identificados por la reacción del edema capsular en líquidos frescos y no tratados. Nuestras observaciones sugieren que, como en el caso del neumococo, una enzima existente en los cultivos destruye la cápsula...". En la infecciones a neumococos "... se ha demostrado que la sustancia capsular es el elemento del organismo bacteriano que le da su especificidad y su poder de invadir el cuerpo humano. Desde que el neumococo y otros gérmenes de comparable estructura capsular, liberan sustancias específicas solubles en los tejidos que los rodean y en los que se multiplican, es de pensar que un anticuerpo terapéutico debe neutralizar el carbohidrato libre antes de poder atacar la cápsula de los organismos... la cantidad de anticuerpos anticarbohidratos necesaria para obtener la curación... es un índice de



la intensidad de la infección. No hay evidencias que la administración de sulfonamidas... facilite la producción de anticuerpos por el huésped. Parecería que en la curación de las infecciones a neumococos, sea ella espontánea o como resultado de las sulfonamidas o del suero o de ambos, los anticuerpos son una parte esencial en la curación. Todo apoya el hecho que esto es también cierto en las infecciones a *H. Influenzae*"<sup>25</sup>.

El factor determinante de la acción terapéutica del antisuero ha sido demostrado ser debida al anticuerpo anticarbohidrato.

La producción del suero de conejo anti *H. Influenzae* tipo b ha sido llevada casi a la perfección, aplicándose, en cuanto a la purificación y concentración de la fracción globulínica, el método utilizado por E. R. Squibb para el suero antineumocócico y se le dosa en mgr. de N de anticuerpo, según la técnica desarrollada por Heildelberger, representando este hecho un avance importantísimo en la seroterapia.

#### CRITERIO PARA EL DIAGNOSTICO BACTERIOLOGICO

Como se comprenderá, es grande la importancia del diagnóstico rápido de la etiología de todo proceso sospechoso de ser debido al bacilo de Pfeiffer. La determinación de esta etiología mediante la observación de frotis teñidos, a causa del enorme polimorfismo con que se presenta esta bacteria, sólo puede dar como resultado un diagnóstico de presunción basándose en esta característica y en sus propiedades tintoriales; esta incapacidad diagnóstica se acentúa en aquellos enfermitos en que llegan en forma muy precoz a la punción lumbar y en los que no es posible observar gérmenes en el centrifugado. Los cultivos, por otra parte, requieren tiempo y medios de laboratorio siendo, sobre todo por la primer razón, de ninguna utilidad en el diagnóstico rápido. Para subsanar estas dificultades han sido diseñados dos métodos de gran eficacia. El primero ya ha sido descrito bajo la denominación "reacción del edema capsular". El segundo consiste en la investigación de la existencia de las sustancias específicas solubles (carbohidratos) en el l. c. r., consistiendo en un test de precipitinas y fué recomendado por Lindsay, Rice y Selinger<sup>1</sup>. Su técnica es la siguiente: centrifugación del l. c. r., mezcla del líquido sobrenadante con diluciones de antisuero 1:100, 1:10 y 1:1. La precipitación ocurre dentro de pocos minutos y se usa como control un suero cualquiera. Para mayor certeza se puede incubar a 37° durante algunas horas. Se utilizan diluciones de suero, pues éste sin diluir puede dar falsas reacciones. Esta reacción, así como la anterior, sirven, no sólo para determinar que el agente causal es de Pfeiffer, sino que éste pertenece al grupo b. Una modificación del test es utilizada por Alexander<sup>13</sup> para determinar la gravedad del proceso: sobre una columna de antisuero de 1 cm. de altura se deposita otra de igual altura de l. c. r. a investigar mediante una pipeta capilar de manera que no se mezclen; la formación de un anillo blanco dentro de los primeros 10 minutos, indica una afección grave.

TECNICA DEL USO DEL SUERO DE CONEJO ANTI H. INFUENZAE  
TIPO B

El uso del suero de conejo anti Pfeiffer está reglado, como lo dice Alexander <sup>26</sup>, por tres puntos: 1° uso de un suero potente standarizado por métodos químicos cuantitativos; 2° evaluación de la severidad de la infección mediante métodos de laboratorio y 3° control de la suficiencia de la dosis usada.

1° *Suero a utilizar*: El único existente es el producido por E. R. Squibb que, preparado con la técnica antes señalada, viene envasado en frascos ampollas de 25 mgr. de N de anticuerpo por envase y que, aun cuando no existe en el comercio en nuestro país, es el que fué utilizado por nosotros en nuestros tres enfermitos. Valdez J. M. preparó este suero en Córdoba, pero, por motivos desconocidos para nosotros, suspendió su preparación y sus resultados fueron satisfactorios aun cuando no han sido publicados.

2° *Evaluación de la severidad de la infección*: Este punto y su consecuencia inmediata —dosis de suero a utilizar— está relacionada con la medida de la cantidad de antígeno existente en solución en el medio interno del organismo infectado y la cantidad existente de él en la cápsula de los gérmenes. Tal conocimiento es imposible de obtener y la apreciación de la cantidad de anticuerpo necesaria sólo es posible estimarla en forma grosera. Para el caso de la meningitis a H. Influenzae, Alexander <sup>3</sup> ha tomado como guía la glucorraquia esquematizando así la dosificación.

Dextrosa en el líquido cefalorraquídeo	Mgr. de N. de anticuerpo
Menos de 15 mgr. ....	100 mgr.
De 15 a 25 mgr. ....	75 „
De 25 a 40 mgr. ....	50 „
Sobre 40 mgr. ....	25 „

Para facilitar el cálculo de la dosificación a utilizar cuando no es posible efectuar la investigación cuantitativa de la glucosa en el l. c. r., la autora da en el mismo trabajo una tabla para medir la glucorraquia utilizando la reacción cualitativa del Benedio.

Recientemente Smith, Wilson y Hodes <sup>28</sup> comunican que, si bien utilizaron esta dosificación inicialmente, en la actualidad en los casos severos han aumentado la dosis de suero a utilizar a 125-150 mgr. de N de anticuerpo. Más adelante expresamos nuestras reservas sobre el valor de la glucorraquia como índice fiel de la severidad de la infección.

La vía utilizada es la endovenosa inyectándose el suero como tal o disuelto en suero fisiológico gota a gota a la dosis ya calculada. Recientemente Boisvert y sus colaboradores <sup>29</sup> han utilizado la vía intramuscular en tres casos con el fin de evitar las frecuentes reacciones que siguen a su uso por vía endovenosa.



En sus primeros trabajos, Alexander efectuaba en forma previa a la inyección del antisuero una infusión de suero fisiológico durante 4 horas. Recientemente<sup>26</sup> afirma haber abandonado esta práctica, pues la experiencia en humanos le ha demostrado que una infusión endovenosa no ejerce ninguna influencia apreciable sobre la eliminación renal de polisacáridos capsulares. Bajo las condiciones que efectuó el experimento, aproximadamente la mitad de los carbohidratos específicos fueron eliminados en las dos primeras horas tanto en aquellos casos en que la introducción de líquidos era normal como en aquellos en los que se inducía una marcada diuresis mediante la ingestión forzada de líquidos a través de una sonda estomacal; el resto era excretado en concentraciones muy pequeñas en un período aproximado de 24 horas.

3° *Control de la suficiencia de la dosis usada.*—Al recomendar el criterio propuesto por ella, recalca Alexander<sup>3,26</sup>, el exclusivo valor de esquema que él tiene e insiste en la importancia del control de la misma de manera de asegurar la existencia de un exceso de anticuerpos en el suero del paciente durante todo el período de actividad de la infección, ya que la instalación de la curación —sea producida por medio que fuere— los anticuerpos son una parte esencial de la misma<sup>25</sup>. Como prueba de ello da los distintos porcentajes de curación obtenidos en una serie sin control (78 %) y en otra en que se lo efectuó (82 %).

Dos son los medios preconizados para la demostración de la suficiencia de la dosis empleada. El primero de ellos es simplemente una aplicación de la reacción del edema capsular antes citada: en vez de hacer actuar un suero testigo se utiliza el suero del enfermo diluido 1:10 sobre los gérmenes aislados del enfermo preferentemente en el medio de Levinthal caldo. Recientemente Smith y colaboradores<sup>28</sup> aconsejan aceptar como dosis suficiente la que produzca el edema capsular con el suero del enfermo diluido 1:16. Es un índice de buen pronóstico la persistencia del título de anticuerpos en el suero del enfermo sin un nuevo agregado de antisuero. El segundo método de contralor la suficiencia de la dosis ha sido descrito por Dingle y Seidman<sup>30</sup> y ha sido comparado con el test del edema capsular modificado antes citado por Alexander<sup>13</sup>, encontrando ella que sus resultados son paralelos: se efectúa una inyección intradérmica de 1/10 c.c. de una solución de polisacáridos capsulares de bacilos de Pfeiffer tipo b. La reacción positiva, índice de la existencia de un exceso de anticuerpos en la sangre del enfermo, consiste en la formación de una pápula y a veces de pseudopodios, dentro de los 5 a 10 minutos de efectuada la inyección y persistente durante media hora.

#### REACCIONES SERICAS

El uso del suero de conejo va acompañado de frecuentes reacciones de tipo anafiláctico. Debe insistirse en su frecuencia y en su posible

intensidad, no para proscribir su uso, sino para estar prevenidos para su tratamiento inmediato y no interpretar equivocadamente síntomas que se presentan cuando el enfermo se le considera ya curado o en franca vía de curación.

Son ellas de tres tipos. *Reacciones inmediatas*: consisten en fiebre, cianosis, respiración de tipo asmático y convulsiones; su tratamiento consiste en adrenalina, antitérmicos, balneaciones, etc. Es de hacer notar aquí que este tipo de reacción se presenta con mayor frecuencia, al igual que en la neumonía a neumococos tratada con suero de conejo tipificado, en los enfermitos más intensamente graves; la causa que motiva esta frecuencia es desconocida. Como ejemplo de la intensidad que pueden alcanzar estas reacciones, Smith y colaboradores<sup>28</sup> citan el caso de un lactante de 9 meses al que fué necesario efectuar una adrenalina intracardíaca para hacerlo reaccionar. Con el fin de evitar estas reacciones tan desagradables es que Boisvert y colaboradores aconsejan la vía intramuscular como ya se ha señalado. *Reacciones retardadas*: Smith y colaboradores citan una interesante reacción observada en 4 de sus pacientes; ellos controlaban la posible sensibilidad sérica de los mismos mediante la instilación de una solución de suero 1:10 en la conjuntiva y observaron edema y enrojecimiento de los tejidos que rodean al globo ocular que persistió por dos o tres días. *Enfermedad sérica*: en un todo semejante a las observaciones con cualquier otro tipo de suero.

#### SULFONAMIDAS

Es un hecho cierto que un gran número de sulfonamidas ejercen su acción sobre el *H. Inflenzae*, habiéndose demostrado hasta el momento que poseen esta acción el Neo prontosil, sulfanilamida, soluseptazina, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfadiazina, sulfapirazina y sulfamerazina y existen en la literatura mundial citas que lo demuestran sin discusión posible. Ahora bien ¿cuál es la más activa de todas en la meningitis gripal? y sea cual ella fuera ¿es su uso como única medicación etiológica superior a los distintos métodos biológicos utilizados o a la combinación de ella con aquellos? La respuesta de estas dos preguntas fundamentales es difícil de dar utilizando el método estadístico tan frecuentemente usado en medicina, ya que esta enfermedad, aún cuando de cierta frecuencia, no lo es de tanta que permita comparar los resultados de series lo suficientemente grandes como para evitar errores y, por otra parte, un ligero estudio de la bibliografía muestra que un gran número de citas se reducen a publicaciones de éxitos aislados que no van acompañadas del número de fracasos obtenidos. Con el fin de salvar esta dificultad es que Alexander<sup>31</sup>, ha utilizado métodos experimentales.

*Evaluación experimental.*—Dos son los métodos utilizados por Alexander para este fin: comparación "in vitro" de la acción antibacteriana



de las distintas sulfonamidas y el test de protección al ratón. Con el primer método se pudo demostrar que la sulfadiazina es enormemente superior a la sulfanilamida y superior a la sulfapiridina a juzgar por las concentraciones mínimas efectivas. El segundo método, test de protección al ratón, en realidad complementa ciertas limitaciones del anterior, ya que las distintas sulfonamidas existentes tienen características propias, aparte de su distinta intensidad de acción antibacteriana, como ser tiempo de absorción, toxicidad, facilidad de mantención de niveles altos en sangre y l. c. r., etc, que no son posible de medir con la experiencia "in vitro". Este test es efectuado mediante la inoculación con H. Influenzae que mediante la suspensión en mucina se les ha hecho altamente letales en pequeño número para el animal utilizado y eliminando así el factor tóxico. La sulfadiazina y el suero de conejo anti Pfeiffer tipo b demostraron tener un poder protector de igual intensidad; sin embargo, sea cual fuere la dosis de ellos inyectada su poder protector desaparecería cuando se sobrepasaban las 10.000 dosis mortales mínimas. Por lo contrario, cuando eran inyectados juntos la sulfadiazina y el antisuero, protegieron al ratón hasta una dosis de 1.000.000 D. M. M. En cuanto al poder protector de las distintas sulfonamidas la diferencia observada entre ellas era mucha más acentuada cuando se utilizaban en las experiencias ratones jóvenes; pero aún en los ratones viejos, se requirió 20 veces más sulfanilamida para proteger contra 100 D. M. M. que lo que se requería de sulfadiazina para proteger contra 1.000 D. M. M. y la dosis de sulfapiridina para proteger contra 1.000 D. M. M. era 15 veces mayor que la necesaria con sulfadiazina. Por otra parte, comparando las distintas concentraciones sanguíneas necesarias de mantener para proteger contra una dosis infectante dada, siempre fué necesario una menor concentración con sulfadiazina que con las otras. Aún cuando la sulfamerazina y el sulfatiazol poseen también una acción bacteriana contra el Pfeiffer los experimentos efectuados con ellas no son lo suficientemente amplios como para sacar conclusiones. Mayores datos sobre los resultados y técnica utilizada en los distintos experimentos pueden obtenerse en el trabajo citado.

*Evaluación mediante la comparación estadística.*—Muchas son las objeciones que pueden hacerse a este método de evaluación terapéutica de las meningitis a Pfeiffer y ya señaladas anteriormente, sin embargo, a pesar de dichas objeciones, una revisión de los resultados publicados no deja de tener su valor y es capaz de dar resultados que puedan orientar en la elección de un tratamiento dado. Con este fin hemos agrupado los resultados en distintos grupos: sulfonamidas exclusivamente, suero de caballo anti Pfeiffer o de Fothergill —a menudo confundido con el de conejo—, suero de caballo y sulfonamidas, suero de conejo exclusivamente y suero de conejo tipificado usado conjuntamente con sulfonamidas.

*Sulfonamidas*

Autor	Droga	Casos	Muertes
Sako y colab. <sup>23</sup>	Sd.	5	3
Sako y colab. <sup>33</sup>	Sd.	12	2
Moir <sup>34</sup>	Sp.	4	2
Nathhorst <sup>35</sup>	Sp.	6	4
Smith y colab. <sup>28</sup>	Sd.	1	0
Ramón Guerra <sup>10</sup>	Sp.	1	0
Roche y Caunghey <sup>36</sup>	Sp.	2	0
Iros <sup>37</sup>	Sm.	1	0
Schwarzember y Montero Sierra <sup>38</sup>		6	5
del Carril, Foley, Largía y Sojo <sup>39</sup>	Sp.	3	3
Blumberg y colab. <sup>40</sup>	S., Npr.	1	1
	Sd.	2	0
	Sp.	1	1
Lamm y colab. <sup>41</sup>	Sp.	2	2
Parke (tipo f) <sup>18</sup>	Sd., St. y pen.	1	0
Neter <sup>42</sup>	Sp.	1	1
	S., Sp.	1	1
	St.	1	0
Valledor <sup>43</sup>	S., Sp.	5	5
	Sd.	1	0
Appelbaum <sup>9</sup>	S.	1	1
Barnett y colab. <sup>9</sup>	S., Sp.	1	1
Basman <sup>9</sup>	S.	1	1
Cardelli y Aballi	S.	14	14
	Sp.	1	1
Cervini, Crespi y Viola <sup>9</sup>	S.	1	1
Cruchet <sup>9</sup>	S.	1	1
Eldhal <sup>9</sup>	S.	3	1
Eley <sup>9</sup>	S.	1	0
Folson y Gerchow <sup>9</sup>	S.	1	0
Hageman <sup>9</sup>	S.	1	1
Halbertman <sup>9</sup>	S.	1	0
Hamilton y Neff <sup>9</sup>	Sp.	1	0
Hering <sup>9</sup>	S.	3	3
Jones <sup>9</sup>	S.	1	0
Mc Quarrie <sup>9</sup>	S.	1	1
Roche, Lond y Gauchey <sup>9</sup>	Sp.	2	2
Teggart <sup>9</sup>	S.	1	0
Wilke <sup>9</sup>	Sp.	1	0
Cibils Aguirre q colab. <sup>9</sup>	Sp.	1	0
Bazán y Bortagaray <sup>44</sup>	Sp., Pr., Ssep.	1	0
Mortalidad:	61.05 %	95	58

*Suero de Fothergill (caballo) unicamente*

Autor	Droga	Casos	Muertes
Knouf y colab. <sup>45</sup>	Cab.	19	19
Lindsay y colab. <sup>1</sup>	Cab.	6	6
	Cab., C Cob.	18	15
Mortalidad:	93.02 %	43	40

## MILIA.—TERAPEUTICA de la MENINGITIS a PFEIFFER

91

*Suero de Fothergill y sulfonamidas*

Autor	Droga	Casos	Muertes
Knouf y colab. <sup>42</sup> .....	S., Cab.	13	1
	Sp., Cab.	12	2
Sako y colab. <sup>32</sup> .....	Sd., Cab.	1	0
Sako y colab. <sup>33</sup> .....	Sd., Cab.	4	2
Blumberg y colab. <sup>48</sup> .....	S., Cab.	1	1
	Npr., Cab.	1	1
	S., Sp., Cab.	2	1
	Sp., Cab.	1	1
Lamm y Shulman <sup>41</sup> .....	S., Sp., Cab.	2	2
	Sp., Cab.	3	1
Lindsay y colab. <sup>1</sup> .....	S., Sp., Cab.	2	2
	S., Sp., Cab., C Hum.	3	2
	S., Cab., C Hum	5	5
	Sp., Cab., C Hum.	3	1
Neter <sup>42</sup> .....	Sp., Cab.	5	5
	S., Sp., St., Cab	1	1
	Sp., Sd., Cab.	1	1
Eley <sup>9</sup> .....	S., Cab.	6	6
Mc Intoch y colab. <sup>9</sup> .....	S., Cab.	1	1
Neal <sup>9</sup> .....	S., Cab.	18	16
Taylor <sup>9</sup> .....	S., Cab.	1	1
Mortalidad: 59.30 %		86	51

*Exclusivamente suero de conejo anti Pfeiffer tipo b*

Birdsong y colab. <sup>19</sup> .....	Con.	1	0
---------------------------------------	------	---	---

*Suero de conejo anti Pfeiffer tipo b y sulfonamidas*

Autor	Droga	Casos	Muertes
Sako y colab. <sup>32</sup> .....	Sd., Con.	1	0
Sako y colab. <sup>33</sup> .....	Sd., Con.	6	2
Smith y colab. <sup>28</sup> .....	Sd., Con.	14	1
	Sd., Spz., Con.	4	1
	Spz., Con.	8	0
Blumberg y colab. <sup>49</sup> .....	Sd., St., Con	1	0
	Sd., Con.	1	0
Lamm y Shulman <sup>41</sup> .....	Sp., Sd., Con.	3	0
	Sd., St., Con.	2	1
	Sp., Con.	3	0
Scully y Maten <sup>24</sup> .....	Sp., Con.	9	4
Alexander <sup>3</sup> :			
1938-1939 .....		14	6
1940 .....	Sd., Con.	20	5
1941 .....	Sd., Con.	16	2
1942 .....	Sd., Con.	18	4
1943 .....	Sd., Con.	3	1
Totales hasta 1944 .....		87	19



Autor	Droga	Casos	Muertes
Birdsong y colab. <sup>39</sup>	Sd., Con.	7	1
Neter <sup>42</sup>	S., Sd., Sp., Con.	2	1
	S., Con.	3	2
	S., Sp., Sd., Con.	2	1
	S., Sp., St., Con.	1	0
	S., Sd. Con.	1	0
Scott y Bruce <sup>4</sup>	S., Sp., Sd., Con.	1	0
Valledor <sup>43</sup>	Sd., Sp., Con.	1	0
Turner <sup>46</sup>	Sd., Sp., Con.	20	10
Milia	Sd., Con.	1	0
	Sd., Sp., Con., Pen.	1	0
	St., Sd., Con., Pen.	1	0
Mortalidad:	23.88 %	180	43

*Abreviaturas:*

S. .... Sulfanilamida	Cab. .... Suero de caballo anti-Pfeiffer
Sp. .... Sulfapiridina	Con. .... Suero de conejo anti-Pfeiffer
St. .... Sulfatiazol	C Cob. .... Complemento de cobayo
Sd. .... Sulfadiazina	C Hum. .... Complemento humano
Spz. .... Sulfapirazina	Pen. .... Penicilina
Npr. .... Neoprontosil	Ssep. .... Soluseptazina

## RESUMEN DE LA BIBLIOGRAFÍA MUNDIAL

Suero de caballo anti H. Influenzae	93.02 %
Sulfonamidas exclusivamente	62.36 %
Sulfonamidas y suero de caballo anti H. Influenzae	59.3 %
Sulfonamidas y suero de conejo anti H. Influenzae	23.88 %

Como puede verse en el cuadro anterior donde se resumen los resultados terapéuticos publicados hemos llegado a las mismas conclusiones terapéuticas publicadas que las obtenidas por el método experimental mediante la comparación estadística. La discriminación sobre cuál es la sulfonamida más útil para ser usada en el método mixto, cuya superioridad sale de lo anteriormente dicho, no es posible de hacerlo mediante el método estadístico, por no poder utilizarse series lo suficientemente amplias como para que las conclusiones sean ciertas.

Indudablemente es la sulfadiazina la sulfonamida que en el momento actual, parece ser la droga de elección, debiéndose esperar mayores datos —clínicos y experimentales— para poder juzgar la importancia de la sulfamerazina y sulfapirazina.

## ESQUEMA DE TRATAMIENTO PROPUESTO POR ALEXANDER

- 1° Punción lumbar precoz ante la menor sospecha de existir un proceso meníngeo.
- 2° Inyección de sulfadiazina sódica por vía endovenosa o, si



ésto no es posible, por vía subcutánea según la técnica de Jorgensen <sup>48</sup>, si el líquido es puriforme.

3º Diagnóstico bacteriológico precoz mediante la reacción del edema capsular o la investigación de los carbohidratos específicos según la técnica más arriba señalada. Dosaje de glucosa en el l. c. r.

4º Afirmada la etiología a H. Influenzae, inyección de suero de conejo anti H. Influenzae tipo b, por vía endovenosa o intramuscular, dosificado en relación al contenido en glucosa del l. c. r.

5º Mantener niveles altos de sulfadiazina libre en sangre y en l. c. r., mediante dosis repetidas de la misma por la vía que sea necesaria.

6º Control de la evolución de la enfermedad mediante cultivos seriados en medios correctos y exámenes repetidos del l. c. r.

7º Pasadas las primeras 24 horas desde la inyección de suero de conejo, control de la suficiencia de la dosis del mismo utilizada de manera que permita un exceso de anticuerpos en suero según la técnica señalada; en caso contrario nueva inyección de anticuerpos y nuevo control a las 24 horas siguientes.

8º La mejoría deberá aceptarse por la positividad de los dos test señalados para el control de la dosis, el aumento de cloruros y de la glucosa en el l. c. r. y la persistencia del tenor de anticuerpos en el suero. La introducción de antisuero debe limitarse a la vía endovenosa o intramuscular en las primeras 48 horas; recién entonces, si no se cumplen los signos de mejoría anteriormente citados, se utiliza la vía intrarraquídea inyectando 25 mgrs. de N. por ella.

9º Alcalinización de la orina durante todo el tiempo de la sulfadiazinoterapia.

10º Si por razones de medios de laboratorio no se pudiera hacer la individualización rápida del germen, se deberá mantener una concentración de sulfadiazina en sangre de 15 mgrs. % y adecuado ingreso de líquidos hasta que el diagnóstico sea hecho o el antisuero obtenido.

#### LAS LLAMADAS MENINGITIS A FORMA CRONICA DE ALEXANDER <sup>26</sup>

El término crónica, ha sido utilizado por esta autora para designar el estado clínico del paciente, más que la duración del proceso. Difícil de definir, esta forma incluye a aquellos que exhiben intensa rigidez de las extremidades y el tronco adoptando con preferencia el opistótono. Esto representa las condiciones mínimas requeridas para la inclusión de un caso en esta forma clínica. Frecuentemente presentan los siguientes signos adicionales: temblor de las extremidades y síntomas que indican la existencia de daño en las células cerebrales.

Desde el advenimiento de las sulfonamidas, el uso de las más activas en este proceso y la dosificación en forma intensa y sostenida, la frecuencia de esta forma clínica ha aumentado en tal forma que, al com-

pararla con su rareza anterior, permite considerarla como una nueva forma clínica.

Los problemas que presenta a la clínica esta forma son de orden exclusivamente terapéutico. Las líneas generales establecidas para la forma aguda se cumplen en un todo, salvo en tres puntos.

1° *Vía de introducción del antisuero.*—Este problema no ha sido todavía establecido correctamente aún. Alexander ha observado casos que han evolucionado satisfactoriamente usando únicamente la vía venosa mientras que otros requirieron la vía intrarraquídea. Como solución transitoria del problema se ha propuesto retardar el uso de la vía intrarraquídea hasta que se haya demostrado la insuficiencia del suero por vía venosa y con la inyección previa un día o dos antes de heparina intrarraquídea. Ha motivado esta conducta el hecho observado que en un paciente con un gran número de bacilos y una gran concentración de polisacáridos en el l. c. r. la inyección de suero en el mismo produce un empeoramiento por lo menos inicial.

2° *Heparina.*—El uso de ella por vía tecal está indicada en los líquidos céfalorraquídeos de alto contenido proteico, en los que se teme la formación de tabicamientos o cuando se sospecha la formación de ellos. La dosificación a utilizar es de 1 c.c. de una solución conteniendo 10 mgrs. de la droga. En un caso de Alexander pudo demostrarse la bondad de este método. Siempre debe preceder al suero intrarraquídeo.

3° *Inyección de aire.*—Es un complemento del método anterior en el tratamiento de los bloqueos y debe ser siempre precedida por la heparina, dos días antes por vía intratecal. La técnica a utilizar es la ya clásicamente descrita para la encefalografía en el niño y con el aire inyectado pueden tomarse encefalogramas. Debe reservarse esta medicación para aquellos casos que no han cedido al tratamiento clásico complementado con el suero y la heparina intratecal.

#### PENICILINA

Inmediatamente a la introducción de este agente antibiótico en la terapéutica se le testó experimentalmente en todas las infecciones conocidas. Esta conducta fué motivada por dos razones de orden completamente distintos; por una parte la motivó un fin científico puro y por otra, uno inmediatamente práctico, ya que, la escasez de la penicilina en ese entonces, debía reservársela para aquellos casos en que ella era ciertamente eficaz. Las pruebas experimentales en aquel entonces efectuadas demostraron la ineficacia de la penicilina en las infecciones a Pfeiffer, con lo que las experiencias con penicilina en las meningitis a Pfeiffer fué nula.

Recientemente han comenzado a aparecer en la literatura casos tratados con ella, pero siempre asociada a sulfonamidas. La primer



comunicación por nosotros conocida, fué la de Parke<sup>18</sup>, en que en un caso de meningitis a H. Influenzae, tipo f, fué tratada con sulfadiazina, sulfatiazol, transfusiones y penicilina intrarraquídea e intramuscular. Este autor al comentar su caso manifiesta: "...que aún cuando en este caso la penicilina contribuyó poco a la curación del paciente... un efecto sinérgico resultante de su administración en combinación con las sulfonamidas, no puede, sin embargo, denegarse". Casi simultáneamente, Bonaba, Portillo y Scolpini en el Uruguay<sup>48</sup>, comunicaban un caso de meningitis a Pfeiffer curado mediante la asociación de penicilina y sulfadiazina. Poco tiempo después, Bonaba, Surraco, Caritat, Slovey y Fonseca comunicaban la curación de tres casos de 13, 16 y 17 meses de edad (uno de ellos se había injertado la meningitis a Pfeiffer sobre una a micrococcus catarrhalis anterior) que curaron con igual terapéutica. En ambos trabajos dichos autores afirman no poder sacar conclusiones definitivas, invitan a experimentar este nuevo tratamiento con el fin de poder sacar conclusiones definitivas y se inclinan a su favor, además de la influencia benéfica vista por ellos desde el punto de vista clínico, por falta de un método mejor de curación. Posteriormente Bonaba, Giampietro y Vidal presentaron otro caso de curación con igual asociación medicamentosa. Las dosis indicadas son grandes —en este último caso se utilizaron 1.400.000 U. I. R. y 680.000 U. I. M.— y su posible peligro por vía intrarraquídea, a pesar de las diluciones con que se la inyecta, no debe olvidarse. Así, de los casos aquí presentados en que se utilizó la penicilina, en uno de ellos se produjo un cuadro eclámptico de tal intensidad que puso en peligro la vida del enfermito y dejó como residuo una paquimeningitis.

La posibilidad de un efecto benéfico de la penicilina en este proceso —sobre todo si se la asocia a una sulfonamida potente y correctamente dada— no puede descartarse basándose en las experiencias que, aún cuando recientes, ya se han hecho clásicas y fueron efectuadas en la época de la introducción de este agente antibiótico en la terapéutica, ya que han comenzado a aparecer comunicaciones en que se relatan procesos que, refractarios a la penicilina —difteria maligna por ejemplo (Christie y Fenton<sup>49</sup>)— se hacen ocasionalmente sensibles a ella. A juicio del que escribe estas líneas, la dilucidación de este punto está en que se teste en el laboratorio la sensibilidad de la cepa causal a la penicilina mediante un experimento semejante al que se efectúa para la investigación de la sulfonamidoresistencia y a los efectuados por Alexander y citados más arriba. La prueba citada aquí no se opone al uso de la penicilina combinada con una sulfonamida como ha sido propuesta por los autores uruguayos —sobre todo cuando no es asequible el suero de conejo tipificado o cuando el germen causal no pertenece al tipo b— sino que se continuaría su uso hasta el momento que el test propuesto determine la sensibilidad de la cepa causal a la penicilina.





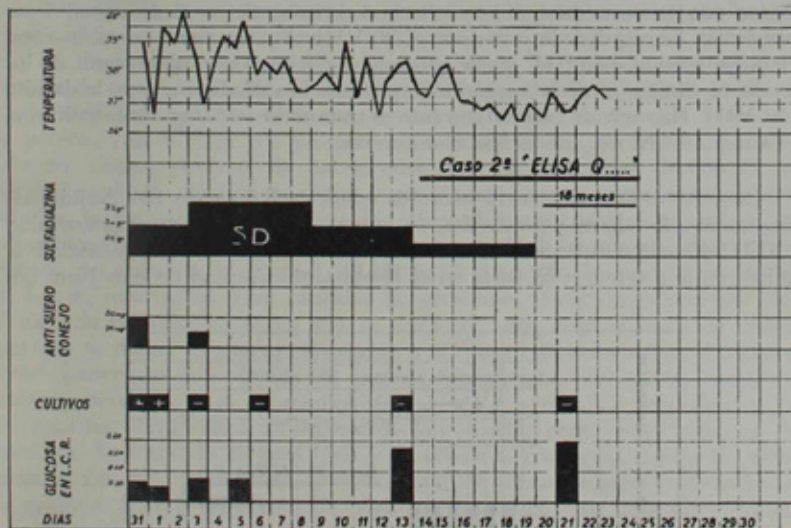
trándose irritado al extremo, siendo el examen imposible y atribuyendo esta irritabilidad a la droga. Estomatitis ligera. El 11-VII, en la siesta, aparece estrabismo interno del ojo derecho por parálisis del recto externo y se costata ligera rigidez de nuca. Se hace punción lumbar que da líquido a tensión, ligeramente turbio, albúminas aumentadas, 800 elementos por mm. cc. y al examen bacteriológico directo muestra gérmenes que por su características tintoriales y polimorfismo extremo le hacen afirmar al laboratorista (Dr. Belloc J.), la casi seguridad de ser Pfeiffer. La gran experiencia e idoneidad del mismo en el tema nos movió a aceptar su manera de pensar y nos movilizamos para obtener el suero de conejo anti H. Influenzae tipo b. Sabiendo que el Prof. Valdez había trabajado en Córdoba con un suero preparado con la técnica de la Alexander, nos pusimos en comunicación telefónica con él obteniendo la comunicación antes señalada<sup>27</sup>, y no existiendo suero en los países vecinos (Chile, Uruguay y Brasil), de acuerdo a nuestra pesquisa hecha en ese entonces, se le pidió a Estados Unidos, cosa que fué posible gracias a la buena voluntad de la embajada norteamericana y de la casa Squibb productora del mismo. Se inició la medicación con sulfadiazina a 0.30 grs. por kilo de peso y por día, dividida en 6 tomas, cada 4 horas, se alcalinizó la orina con Citralca controlando la alcalinidad de la orina con papel tornasol y se inició la penicilina con 40.000 U. I. M., seguidas por 15.000 U cada 3 horas y 30.000 U. I. R. dos veces al día. Este dosaje tan elevado de la vía intrarraquídea fué motivada por un error en el cálculo de la solución siendo el efectuado el doble de lo planeado. 12-VII: se hace cultivo en medio de Levinthal-Lubinski que es positivo; glucosa en l. c. r., 0.55 gr.; sulfadiazina en sangre libre, 12 mgrs. %. Estado general, aproximadamente igual. En la tarde se instala anuria de 4 horas de duración a pesar de mantenerse la alcalinidad de la orina con la técnica antes señalada por lo que se atribuye a la escasa cantidad de líquido ingerido, pues desde la mañana se niega a alimentarse. Se hace una meduloclisís de 250 grs. de suero fisiológico con la técnica de Tocantin y juntamente se inyecta por la misma vía 100 c.c. de suero de un convalesciente de meningitis a Pfeiffer, cedidos gentilmente por el Dr. C. Peantoni, de Córdoba. Se baja la dosis de sulfadiazina a 1.5 gr. diarios momentáneamente. El dosaje de la penicilina es el anteriormente indicado. 13-VII: está el niño inquieto al extremo, alternando esta inquietud con períodos de sueño intenso. Se alimenta mejor. Sufre al parecer dolores de cabeza intensos. Subfebril. Igual medicación con la excepción que la sulfadiazina se ha vuelto al dosaje inicial de 0.30 gr. por kilo de peso y por día. A las 21 horas intensísima eclampsia con alta temperatura rectal (40°), e hipotermia periférica, cianosis de labios, orejas y uñas. Se la combate con balneaciones, aspirina, Causalón, punción lumbar, luminal sódico inyectable I. M., llegándose a inyectar en forma fraccionada 0.30 gr. del mismo, y finalmente anestesia con cloroformo que hubo que mantenerse durante dos horas y media. Las convulsiones duraron 6 y media horas. Durante todo ese período no ingerió sulfadiazina y se suspendió una dosis de penicilina. 14-VII: soporoso, saliendo con dificultad de su sueño para tomar su mamadera y la sulfadiazina. Se suspende la penicilina I. R. y se aumenta a 20.000 unidades cada 3 horas por vía I. M. El l. c. r., intensamente turbio con coágulos de fibrina; 0.55 gr. de glucosa en el mismo. 15-VII: ha desaparecido la somnolencia y el sopor. 17-VII: l. c. r., turbio y a tensión con 0.62 grs. de glucosa; el examen de sangre periférica da: Gl. 4.150.000; Gl. Bl., 11.400; hemoglobina, 66 %; V. Gl., 0.73; N., 34 %; Linf., 53 %; Mon., 2.5 %; Bas., 0 %; Eosin., 0.5 %. Cultivo del l. c. r. positivo. 20-VII:

la temperatura ha ido ascendiendo paulatinamente, sudores profusos en la tarde, el estrabismo continúa igual, el l. c. r., sigue siendo intensamente turbio con coágulos de fibrina, la glucosa es igual 0.62 gr., el más ligero movimiento de la aguja da un líquido que se hace sanguinolento y al introducirla se siente una sensación semejante a la observada en los adultos al atravesar la duramadre. Paquimeningitis medicamentosa por la penicilina? El empeoramiento clínico del niño a la temperatura observada hace pensar, recordando las anteriores intolerancias al sulfatiazol y sulfamerazina observadas con anterioridad en el niño, en procesos anteriores, en fiebre por la droga. Se resuelve sustituir la sulfadiazina por la sulfapiridina a razón de 0.24 gr. por kilo de peso y por día, dividida esta cantidad en seis tomas a intervalos de 4 horas. Desde el 18-VII se sigue la penicilina a 10.000 U. cada 3 horas I. M. En la tarde del día de hoy el niño está cianótico, pálido e inquieto, cosa que se acentúa al día siguiente (21-VII). 22-VII: igual, se disminuye la sulfapiridina a 0.15 gr. por kilo de peso y por día y se hace un contaje. 23-VII: hay una disminución intensa de Gl. R. (3.150.000) y de hemoglobina (50 %); la fórmula en: N., 80 %; Linf., 15.6 %; Mon., 4.2 %; Bas., 0 % y Eos., 0.2 %. La sulfapiridina en el l. c. r. es de 7 mgr. %, continuando éste intensamente turbio por una enorme cantidad de polinucleares. El cultivo es negativo. Sigue hipertónico. A las 20 horas llega el suero de conejo anti Pfeiffer, por lo que se suspende la penicilina, habiéndose totalizado 1.580.000 U. El suero se hace por vía endovenosa 35 mgrs. de N. de anticuerpo y 15 mgrs. por vía intrarraquídea. Ningún accidente. 24-VII: hoy es conocido el examen de sangre transcripto anteriormente e interpretado como una anemia por la sulfapiridina se vuelve a sulfadiazina a su dosaje inicial. Se encuentra mejor, coopera mejor al examen, juega por primera vez desde su enfermedad. El l. c. r., es todavía turbio. Casi todo el día ha pasado sin temperatura. Por un inconveniente en el laboratorio se perdió la cepa y no pudiéndose efectuar el control de la suficiencia de la dosis se hacen 15 mgrs. endovenosos y 10 mgrs. intrarraquídeos de N. de anticuerpo. 27-VII: el l. c. r. es hoy (no se le ha vuelto punzar desde el 24-VII) transparente, con sólo algunos coágulos de fibrina. Se para e intenta dar pasos. El estrabismo ha ido desapareciendo desde hace dos días y es hoy casi inaparente. Buen apetito. Por primera vez ha comido carne, masticándola con gusto y lleva sus alimentos a la boca sin ayuda. Se le manda a la casa de sus padres. 30-VII: cultivo negativo con iguales características del l. c. r. La mejoría se mantiene. Camina casi sólo. 6-VIII: Un nuevo cultivo con iguales características. La glucosa ha caído a 0.40 gr. a pesar de la intensa mejoría clínica observada; por tal hecho la proyectada suspensión de la sulfadiazina se deja sin efecto. Desde el 31 del mes pasado afebril. 3-VIII: l. c. r., con iguales características aunque con menos coágulos de fibrina; cultivo negativo, glucosa 0.65 gr. 16-VIII: se suspende la sulfadiazina. No ha dejado ninguna secuela el proceso. El tratamiento hecho es. sulfadiazina 51 grs., sulfapiridina, 6.90 grs., suero de convaleciente, 100 c.c., penicilina, 1.590.000 unidades y suero de conejo anti H. Influenzae 75 mgrs. (50 mgrs. endovenosos y 25 mgrs. intrarraquídeos).

CASO 2º—Elisa Q., de 18 meses de edad, únicos antecedentes, procesos gripales e intestinales sin importancia. Eutrófica. Comienza su enfermedad el 27-VII con temperatura alta, por lo que concurre al dispensario a nuestro cargo al día siguiente, donde se observa amigdalitis con temperatura elevada. Se indica sulfapiridina a una dosis de 0.24 gr. por kilo de peso y por día. Se la cita para dos días después. 30-VII: irritable, hipertérmica, garganta



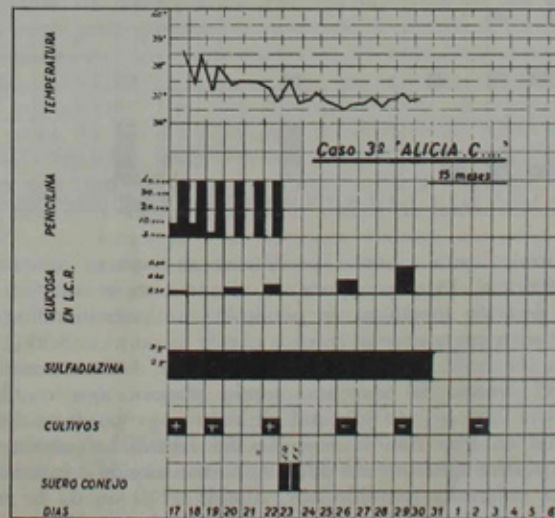
igual, se continúa con la medicación. 31-VII: rigidez de nuca, dolor a la flexión de los miembros inferiores en extensión. Se la interna en la Clínica del Niño del Hospital J. B. Iturraspe, efectuándose inmediatamente la punción lumbar que da líquido a tensión y ligeramente turbio. En la siesta llega el resultado del laboratorio que da: 0.72 gr. de glucosa y abundantes gérmenes con las características del Pfeiffer, se hace cultivo que al día siguiente al dar positivo confirma el diagnóstico bacteriológico de presunción. Se hacen 50 mgr. de N. de anticuerpo por vía endovenosa con reacción inmediata de temperatura alta, convulsiones ligeras, cianosis, espasmo de glotis y disnea. Se la trata con 1/4 c.c. de adrenalina subcutáneo profundo, aspirina, balneaciones, etc. Ceden todos los síntomas menos la temperatura que se mantiene a nivel de antes del suero (38°8). Se indica 0.30 gr. de sulfadiazina por kilo de peso y por día, dividida en 6 tomas y siendo la dosis inicial de 1 gr. Se alcaliniza la orina con Citralka. 1-VIII: febril,



disnea superficial, ligera cianosis periférica; su aspecto general hace un intenso contraste con el de ayer, pues sólo decansa en la cuna sin almohadas adoptando la posición meníngea en gatillo de fusil, resistiéndose a estar en brazos de la madre, no conoce al médico que le es muy conocido, se alimenta mal y está en un sueño del que es difícil sacarla. Los síntomas de rigidez son intensos y francos. Se hace una nueva punción que da líquido algo más turbio, con 0.30 gr. de glucosa; el cultivo es positivo; los gérmenes aislados del día anterior dan la reacción del edema capsular con el suero tipificado terapéutico diluido y sin diluir aglutinan rápida e instantáneamente. El suero de la enfermita extraído hoy, diluido 1:10 no da la reacción del edema capsular con los gérmenes y sin diluir lo dan en forma poco clara. 2-VIII: el hecho antes señalado, la ligera baja de la glucosa en el l. c. r. y el franco empeoramiento de la enfermita nos llevó a considerar la posibilidad de una nueva inyección de antisuero. La sulfadiazina libre en sangre es de 15 mgr. %. 3-VIII: se hacen 25 mgr. de N. de anticuerpo de suero de conejo. Se aumenta la sulfadiazina de 3 grs. diarios a 3.75 grs. Se hace cultivo. 4-VIII:

en la tarde de ayer se observa franca mejoría, sentándose la niña en la cama y pidiendo de comer. Hubo una ganancia de peso de 500 gr. en el día. El cultivo efectuado ayer es negativo. El l. c. r. es claro, con escasos grumos de fibrina al examen directo. 6-VIII: la mejoría se ha estacionado, se para en su cuna, desde hace dos días come purés, dice algunas palabras. El l. c. r. es casi cristalino, sin aumento de tensión, el cultivo es negativo. Edema ligero del dorso de ambas manos. Ligera hipertonia del miembro inferior derecho? El ligero aumento de la glucosa en el l. c. r. observado el 3-VIII se mantiene. La temperatura cae lentamente. 7-VIII: la reacción de la suficiencia de la dosis con el suero diluido 1:10 es hoy positiva. 9-VIII: se ha ido acentuando la anorexia ayer instalada, algo pálida, se baja la dosis de sulfadiazina a 3 gr. diarios. 10-VIII: examen de sangre periférica: Gl. R., 3.320.000, hemoglobina, 45 %; N., 70 %; Bas., 0 %; Eos., 2 %; Linf. 26 % y Mon., 3 %. 14-VIII: se reduce la sulfadiazina a 2.40 gr. diarios igual estado clínico. 19-VIII: Se encuentra en excelente estado clínico aunque algo pálida sin ningún signo que indique lesión residual, ni persistencia de la infección, estando afebril desde hace 4 días. Se suspende la sulfadiazina. 20-VIII: líquido claro, cristal de roca, a tensión normal, con 0.60 gr. de glucosa. No habiendo ningún signo de infección ni clínico, ni de laboratorio se suspende la sulfadiazina y se le da alta el 22-VIII. Ha recibido en total durante su tratamiento 60.9 gr. de sulfadiazina y 75 mgr. de N. de anticuerpo endovenosos.

CASO 3º—Alicia G., de 15 meses de edad, de Kilómetro 104, Ñandubay. Antecedentes familiares y personales, sin importancia. Comienza su enfermedad el 10-III-46, con temperatura alta, tos catarral y decaimiento, medicándole la madre con antitérmicos. Es vista en el Hospital de Caridad de San Justo dos



días después, internándosela en el mismo. La medican con 3 gr. de sulfadiazina diarios y antitérmicos. El 13-III, en vista del empeoramiento de la niña se agrega a la medicación instituida 20.000 U de penicilina por vía intramuscular cada 3 horas. El mal estado general se hace aún peor a pesar que la tem-



## MILIA.—TERAPEUTICA de la MENINGITIS a PFEIFFER 101

peratura se mantiene entre 37°5 y 38°5. El 17-III le hacen una punción lumbar que da líquido a tensión y turbio por lo que aconsejan a la madre baje a ésta para su tratamiento. En la tarde del mismo día se ve a la niña con 38°7, intensamente pálida, con descoloración de las mucosas, intensa rigidez y extensión de la nuca en ángulo acentuado y adoptando en la mesa de examen espontáneamente la posición en gatillo de fusil. No se para, habiendo una hipotonicidad en ambos miembros inferiores que no sostienen ni siquiera parcialmente el peso de la nena. Se hace punción lumbar que da líquido a tensión acentuada, intensamente turbio, gran cantidad de gérmenes con las características del bacilo de Pfeiffer. Se efectúa cultivo que es positivo posteriormente. La glucosa es de 0.32 gr. Se indican 3 gr. de sulfadiazina por día (0.30 gr. por kilo de peso) repartidos en 6 tomas; se hacen 10.000 U. de penicilina I. R. y 5.000 U. I. M. cada 3 horas. 18-III: confirmado el diagnóstico sospechado con la positividad del cultivo, se pide a Buenos Aires el suero de conejo anti H. Influenzae, tipo b; existen en ésa 50 mgr. de N. de anticuerpo resto del pedido efectuado el año pasado y se solicita el envío del mismo. 19-III: estado general pésimo, la rigidez no ha disminuído, sigue adoptando en la cama la posición meníngea, en estado de sopor continuo es sacada con dificultad del mismo, reaccionando con gritos destemplados. El l. c. r. es más turbio que los dos días anteriores, a tensión, con 0.33 gr. de glucosa, gran cantidad de gérmenes al examen directo, cultivo positivo. Se hacen como los días anteriores 10.000 U. de penicilina I. R. 20-III: se baja la dosificación de la penicilina a 5.000 diarias la penicilina I. R. 22-III: salvo el hecho que toma mejor sus alimentos, la existencia de un ligero descenso de la temperatura y un aumento pequeño de la glucosa (0.36 gr.), el estado general sigue malo: el l. c. r., más turbio, gran cantidad de gérmenes, el cultivo es positivo. Hay 7 mgr. de sulfadiazina % en el l. c. r. 23-III: hoy llegó el suero de conejo del que se hacen 25 mgr. endovenosos y 25 mgr. intrarraquídeos. La inyección endovenosa fué seguida de intensa hipertermia, escalofríos, cianosis y colapso periférico que se medica con 1/4 de adrenalina, repetida a los 15 minutos, antiérmicos, abrigo, etc. Este cuadro cede en el plazo de 45 minutos. Se suspende la penicilina y se continúa con igual dosaje de sulfadiazina. Con una gota del suero se tipifican los gérmenes como pertenecientes al grupo b. 25-III: la prueba de la suficiencia de la dosis utilizada efecuada con el suero del enfermo no es francamente positiva. El estado general es mejor; se sienta en las faldas de la madre, pero no se sostiene sobre sus piernas, muy buen apetito, llora por la comida, reconoce al médico desde lejos recibéndolo con llantos y gritos, la temperatura ha ido descendiendo paulatinamente y ayer ha estado afebril. 26-III: la punción da un l. c. r. a tensión, que se acentúa con los gritos, la glucosa es de 0.40 gr., el cultivo negativo, y el líquido cristalino aunque con algunos grumos de fibrina. 29-III: se sostiene momentáneamente sobre sus piernas, sigue afebril, buen apetito, l. c. r. cristalino con escasos grumos de fibrina, glucosa de 0.50 gr. A pedido de la madre se le da de alta debiendo continuar con igual dosis de sulfadiazina. 2-IV: ha seguido afebril, ensaya algunos pasos, sigue muy pálida, excelente apetito, l. c. r., cristalino, sin grumos de fibrina. Se suspende la sulfadiazina. En total ha recibido previamente a nuestra asistencia 21 gr. de sulfatiazol y 64.000 U. de penicilina. I. M. y durante nuestra asistencia 51 gr. de sulfadiazina, 45.000 U. de penicilina I. R. y 280.000 U. I. M. Durante todo el proceso se alcalinizó la orina con bicarbonato.

## COMENTARIOS

*Valor terapéutico del suero de conejo anti H. Influenzae.*—En nuestro primer caso la terapéutica instituida (sulfadiazina y penicilina intrarraquídea e intramuscular) sólo habían conseguido un ligero aumento de la glucosa en el l. c. r. y la obtención de un cultivo negativo, a pesar de lo cual el estado clínico del enfermito y el aspecto macroscópico del l. c. r. había empeorado, siendo, en éste último, imposible el contaje de elementos casi todos polinucleares. La introducción de la primer dosis de suero (50 mgr.), fué seguida dos días después por una franca mejoría clínica, aún cuando el l. c. r. persistió turbio; la segunda inyección de suero (vía I. R. e I. M.) de 25 mgr. acentuó esta mejoría en forma intensa y sostenida hasta al alta definitiva, aclarando el l. c. r. rápidamente. El segundo caso, de mayor gravedad, no reaccionó a la primer dosis de antisuero (50 mgr.), dosis que había sido calculada según el esquema propiciado por Alexander de acuerdo al contenido en glucosa del l. c. r., pero sí lo hizo cuando se efectuó la segunda dosis (25 mgr.) también por vía endovenosa. Este hecho nos inclinaría a apoyar la opinión de Smith y colab.<sup>28</sup>, en favor de mayores dosis que las indicadas por Alexander. La reacción fué entonces dramática; la niña pasó rápidamente de un pésimo estado general a uno de aparente salud —a pesar de que la temperatura continuaba descendiendo lentamente—, siendo imposible retenerla en su camita y recorriendo toda la sala continuamente. El tercer caso —una forma crónica de Alexander— tuvo una mejoría clínica más lenta, pero siempre coincidente con la inyección del antisuero de conejo (25 mgr. endovenosos y 25 mgr. intrarraquídeos); no fué así la mejoría juzgada por los medios de laboratorio que fué instantánea; el l. c. r. pesó en tres días de un aumento intenso de la turbidez inicial a casi cristalino y de gran cantidad de gérmenes al examen directo y cultivo positivo, a ausencia de gérmenes al examen directo y cultivo negativo. Por los datos ligeramente reseñados aquí y con más detalles en las respectivas historias clínicas, podemos afirmar que el suero de conejo anti H. Influenzae tipo b, ha jugado un rol fundamental en la curación de nuestros enfermitos.

*Valor de las sulfonamidas.*—El retardo con que se hizo uso del suero de conejo con respecto al comienzo de la enfermedad, por motivos ajenos a nuestra voluntad, nos permiten utilizar a dos de nuestros tres enfermitos como metros clínicos para medir la eficacia de las sulfonamidas usadas aisladamente en el tratamiento de la meningitis a Pfeiffer. En el primer caso, la meningitis se instaló a pesar de un curso de tratamiento con sulfamerazina a dosis de 0.15 gr. por kilo de peso y por día, que se prolongó durante 5 días y posteriormente, como antes se señaló, el enfermito, a pesar de tomar una dosis altísima de sulfadiazina (0.30 gr. por kilo de peso y por día y con altas concentraciones de ella en sangre,



el enfermito había empeorado paulatinamente. En nuestro tercer caso durante una semana había sido tratado con 3 gr. diarios de sulfatiazol (0.30 gr. por kilo de peso) con un intenso empeoramiento clínico y de laboratorio, pues al comienzo de nuestra atención presentaba una forma crónica, con líquido turbio, intensa cantidad de gérmenes al examen directo, glucorraquia intensamente baja (0.32 gr.) e hipertermia alta. A pesar de todo lo dicho, en estos dos casos en que inicialmente se usó la sulfonamida sola pudo verse una acción cierta sobre la infección que, si no es posible de negar, no lo fué de la suficiente intensidad como para obtener la curación en ambos ni como para aconsejar su uso aislado en los procesos de mediana o intensa gravedad.

*Valor de la penicilina.*—Casi todo lo expresado con respecto a las sulfonamidas puede aplicarse a la penicilina. Los casos 1 y 3 son prueba de ello, aún cuando en el caso 3 no se utilizó la vía intrarraquídea antes de llegar a nuestro cuidado ni tampoco se utilizaron, sobre todo en el mismo caso, las dosis recomendadas por Banaba y otros autores uruguayos. El uso de las dosis altas de penicilina por vía intrarraquídea llevan implicadas la posibilidad de accidentes de suma gravedad semejantes al producido en nuestro caso 1 en que se produjo un intensísimo ataque eclámpico que pudo ocasionar la muerte del enfermo y posteriormente causó una paquimeningitis. La prueba de la relación de causa a efecto entre la penicilina y los accidentes antes citados, la da el hecho de que la inyección intrarraquídea de una pequeña dosis de penicilina grandemente diluída dos días después, produjo síntomas indicadores de la meningitis química sospechada: cefaleas intensas, inquietud, irritabilidad extrema, etcétera. En ninguno de los dos casos efectuamos la prueba de laboratorio para demostrar la sensibilidad de la cepa causal a la penicilina, prueba ésta que, a nuestro entender, podrá dilucidar el verdadero valor de este agente antibiótico en las infecciones a *H. Inflenzae* y servirá de índice para continuar su uso cuando se la haya comenzado a utilizar en un caso dado. En nuestros casos no pudimos demostrar ningún hecho que nos permita afirmar su acción en la curación obtenida.

*Valor de la combinación sulfonamida-suero de conejo anti H. Inflenzae tipo b.*—El éxito obtenido en nuestra pequeña serie de tres casos así como también la revisión de los resultados en la bibliografía mundial, donde se obtuvo una mortalidad con este método del 23.88 % contra 59.3 % con sulfonamidas y suero de Fothergill, 62.36 % con sulfonamidas exclusivamente y 93.02 % con el suero de Fothergill, nos mueven a suscribir el concepto de Alexander y otros autores que la terapéutica ideal en el momento actual, de las meningitis a Pfeiffer es el uso combinado de estos dos agentes, siguiendo las líneas anteriormente señaladas en este trabajo. Si la sulfonamida ideal es la sulfadiazina —como parece estar probado ser en forma experimental y clínica— para poderlo afirmar

en forma rotunda serán necesarios más datos que los existentes hasta el presente.

*¿Es el contenido de glucosa en el l. c. r. guía cierta de la gravedad de una meningitis a Pfeiffer y de su evolución?* No lo creemos así y sólo le damos un valor exclusivamente "indicador" después de estudiados nuestros casos y algunos de la literatura. Cuando un niño con un proceso infeccioso agudo del árbol respiratorio y medicado con dosis suficientemente altas y sostenidas de una sulfonamida activa en este proceso hace una meningitis a Pfeiffer (como en nuestro caso 1), el hecho que la glucosa en el l. c. r. no está grandemente descendida (0.55 gr.) no apoya el criterio que dicha cepa tenga una virulencia escasa y que la meningitis por ella causada sea de gravedad escasa y pasible de ser tratada exclusivamente con sulfonamidas sino, como lo prueba la evolución de nuestro caso, todo lo contrario. Por otra parte, es otra limitación de la glucorraquia como índice de la gravedad el que el diagnóstico y el tratamiento del proceso se haga en forma muy precoz (como en nuestro caso 3), pues siendo el descenso de la glucosa en el l. c. r. una hecho posterior y consecuencia de la infección, la evolución posterior del caso puede demostrar que ella es más intensa de lo juzgado y que la dosificación del suero efectuada basándose en ella, no está de acuerdo a la realidad. En cuanto al valor de ella como base para la evaluación de la marcha del proceso la aceptamos en un todo, señalando aquí que su normalización fué en nuestros casos una de los síntomas más tardíos de la instalación de la curación y sólo la normalización del aspecto macroscópico del l. c. r. fué más tardía.

*Importancia de las formas crónicas.*—Hemos señalado su relativamente gran frecuencia desde el advenimiento de las sulfonamidas y el hecho que su tratamiento está en estado experimental aún. Uno de nuestros tres casos llenaba todos los requisitos exigidos para ser clasificado como tal (caso 3) y otro puede ser considerado como entrando en dicho estado. En ellos no se utilizó dos de los tres agentes adicionales citados por Alexander a ser utilizados en estas formas: la heparina I. R. y la inyección tecal de aire, pues al evolucionar bien no requirieron dichos medios terapéuticos. El tercer agente citado por esta autora (suero de conejo intrarraquídeo) fué utilizado en los dos: en uno se le utilizó de entrada (caso 3) y en otro (caso 1) la segunda dosis de anticuerpo de 25 mgr. de N. anticuerpo —que fué parcialmente I. R.— fué seguida de una rápida disminución de la turbidez del l. c. r. y de una intensificación de la mejoría ya instalada.

Del hecho de la mayor frecuencia de las formas crónicas desde el advenimiento de las sulfonamidas y el que dichas formas sean en un gran porcentaje curables mediante el método de Alexander (sulfonamidas adicionadas del suero de conejo tipificado anti Pfeiffer) adicionado por los métodos complementarios antes citados en caso de necesidad,



debe incluirse que, como en los de nuestros casos, es posible mantener al niño en condiciones lo suficientemente buenas como para que, llegado el suero, éste sea todavía operante y se obtenga la curación.

A la no existencia del suero de conejo anti H. Influenzae en nuestro país debe agregarse su costo elevado (ochenta pesos por envase de 25 mgr. de N. de anticuerpo). La importancia y posibilidades de curación de la meningitis a Pfeiffer, así como los cuadros broncopulmonares producidos por el mismo germen, mediante el método de tratamiento propuesto por Alexander hacen que estos dos inconvenientes deban ser subsanados con urgencia en nuestro país.

#### RESUMEN

Con motivo de la presentación de tres casos de meningitis a Pfeiffer curados con sulfadiazina y suero de conejo anti Hemophilus Influenzae tipo b (dos de ellos también recibieron penicilina), el autor hace la revisión de los actuales conocimientos sobre esta infección. Sus resultados y los de la literatura mundial le permiten afirmar la superioridad del tratamiento combinado (esquema de Alexander) sobre los otros y la urgente necesidad de que el citado suero esté al alcance de todos en nuestro país. Propone un test de laboratorio con el fin de demostrar la sensibilidad de la cepa causal a la penicilina y la real eficacia del uso combinado de ella con las sulfonamidas, como recientemente ha sido propuesto.

#### SUMMARY

For the purpose of the presentation of three cases of H. Influenzae type b meningitis cured with sulfadiazine and H. Influenzae Type b rabbit serum (two of them received penicillin too), the author makes the review of the actual knowledge about this infection. His results and those of world's literature, make him to affirm the superiority of the combined treatment (Alexander's scheme) on the others and the urgent need that above mentioned serum be within reach of all people in our country. He proposes a laboratory test with the aim of showing the sensibility of the causal strain to the penicillin and so demonstrate the real efficiency of its use combined with sulfonamides, as recently been proposed.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Lindsay, J. R. y Selinger, M. The treatment of meningitis due to hemophilus influenzae (Pfeiffer's bacillus). "J. Ped.", 1940, 17, 220.—2. Santa María, J. C. y Bolognesi, D. Meningitis a bacilo de Pfeiffer. "Rev. Ped. Ros.", 1936, 1, 69.—3. Alexander, H. E. Treatment of H. Influenzae infections and of meningococic and neumococic meningitis. "Am. J. Dis. Child.", 1943, 66, 174.—4. Scott, E. P. y Bruce, J. W. Influenzal meningitis. A report of a case with recovery. "J. Ped.", 1942, 20, 499.—5. Levinson, A. Practice of pediatrics. Brennemann, vol. IV, cap. 8, pág. 65.—6. Ford, F. Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence. Thomas Ed., 1937, pág. 425.—7. Neal, Jackson y Appelbaum, Meningitis to the influenzae bacillus Pfeiffer. "J. A. M. A.", 1934, 102, 513.—8. Elkeles, C. Contribución al estudio de las meningitis bacterianas de la niñez. La importancia del bacilo de Pfeiffer. "Arch. Arg. Ped.", 1938, IX, t. II, 544.—9. Cibils Aguirre, R.; Alzaga, S. y Calcarami, J. Meningitis a Pfeiffer curada con sulfanilamida "Arch. Arg. Ped.", 1940, 13, 469.—10. Ramón Guerra, U. Meningitis supurada por bacilo

- de Pfeiffer. Sulfamidopiridinoterapia. Curación. "Arch. Ped. Urug.", 1940, 11, 932.—11. *Trambusti*. "Riv. di Clin. Ped.", 1927, 25, 473.—12. *Wilkes-Weiss, D. y Huntington, R. W.* Treatment of influenzal meningitis with immune serum. "J. Ped.", 1936, 9, 462.—13. *Alexander, H. E.* Experimental basis for the treatment of hemophilus influenzal infections. "Am. J. Dis. Child.", 1943, 66, 160.—14. *Dochez, A. R.; Mills, K. C. y Kneeland, Y.* Variations of H. Influenzae during acute respiratory infections in chimpanzee. Proc. Exper. Biol. & Med., 1932, 30, 314. 15. *Nassau, E.* Consideraciones sobre la clínica y tratamiento de la meningitis por influenza. "Rev. Méd. Córdoba", 1944, 32, 380.—16. *Pittman, M.* Variations and type specificity in bacterial species hemophilus influenzae bacillus. "J. Exper. Med.", 1931, 53, 471.—17. *Pittmann, M. J.* "Exper. Med.", 1933, 58, 683. Citado por Parke (18).—18. *Parke, J. C.* Meningitis caused by type F hemophilus influenzae. Report of a case with recovery. "J. Ped.", 1945, 27, 567.—19. *Mc Lemore, Bridson; Weddell, J. R. y Whitehead, B.* Influenzal meningitis. "Am. J. Dis. Child.", 1944, 67, 374.—20. *Alexander, H. E.* Type b antiinfluenzal rabbit serum for therapeutic purposes. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1939, 40, 313.—21. *Alexander, H. E.; Craig, H. R.; Shirley, R. G. y Ellis, C.* Validity of etiological diagnosis of pneumonia in children by rapid typing from nasopharyngeal mucus. "J. Ped.", 1941, 18, 31.—22. *Fothergill, L. D.* "J. Ped.", 1935, 6, 374.—23. *Dingle, J. H.; Fothergill, L. D. y Chandler, C. A.* Imun., 1938, 34, 357.—24. *Scully, J. F. y Menten, M.* Treatment of influenzal meningitis with anti influenzal rabbit serum and sulfapyridine. "J. Ped.", 1942, 21, 198. 25. *Alexander, H. E.; Ellis, C. y Leidy, G.* Treatment of type specific hemophilus influenzae infections in infancy and childhood. "J. Ped.", 1942, 20, 673.—26. *Alexander, H. E.* Treatment of type b influenzal meningitis. "J. Ped.", 1944, 25, 517.—27. *Valdez, J. M.* Comunicación personal julio 1945.—28. *Smith, M., Wilson, F. y Hodes, R.* Treatment of influenzal meningitis. "J. A. M. A.", 1946, 130, 331.—29. *Boisvert, F. L.; Fonsek, M. y Grossman, M.* Intramuscular administration of anti hemophilus influenzal type b rabbit serum. Report of its use in three cases of influenzal meningitis. "J. A. M. A.", 1944, 124, 220.—30. *Dingle, J. H. y Seidman, R. L.* Specific polysaccharide cutaneous test for evaluation of serum therapy in influenzal bacillus meningitis. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1941, 46, 34. Citados por Alexander (13).—31. *Alexander, H. E. y Leidy, G.* Experimental investigations as a basis for treatment of type b hemophilus influenzae meningitis in infant and children. "J. Ped.", 1943, 23, 642.—32. *Sako, W., Steward, C. A. y Fleet, J.* Treatment of influenzal meningitis with sulfadiazine. "J. A. M. A.", 1942, 119, 327.—33. *Sako, W.; Steward, C. A. y Fleet, J.* Treatment of influenzal meningitis with sulfadiazine. "J. Ped.", 1944, 25, 114.—34. *Moir, R. A.* Response of Pfeiffer's bacillus meningitis to sulfapyridine. "Lancet", 1943, 1, 556.—35. *Nathhorst, H.* Influenzal meningitis. "Ann. Ped.", 1941, 157, 93.—36. *Roche y Caughey.* "Lancet", 1939, 2, 693. Citado por Romón Guerra (10).—37. *Iróis, M.* Meningitis a bacilo de Pfeiffer curada con sulfamerazina. "Rev. Ped. Córdoba", 1945, 7, 1.—38. *Schwarzenberg, J. y Montero Sierra, L.* Algunas observaciones de meningitis por bacilo de Pfeiffer. "Rev. Chil. Ped.", 1943, 14, 549.—39. *Del Carril, M. J.; Foley, G. Largaña, A. y Sojo, E.* Sulfamidoterapia en lactantes. "Rev. Chil. Ped.", 1942, 13, 701.—40. *Blumberg, M.; Tannenbaum y Gleich, M.* Advances in the chemotherapy of influenzal meningitis. "J. Ped.", 1944, 24, 182.—41. *Lamm, S. y Shulman, D.* Influenzal meningitis. A review of fifteen cases with two unusual cases reported in detail. "J. Ped.", 1944, 24, 408.—42. *Neter, E.* Observations on hemophilus influenzae (type b) meningitis in children. "J. Ped.", 1940, 20, 699.—43. *Valledor, R.* Meningitis debida a bacilo de Pfeiffer. "Bol. Soc. Cubana Ped.", 1944, 16, 58.—44. *Bazán, F. y Bortagaray, M.* Meningitis a bacilo de Pfeiffer curada con sulfonamidas. "Arch. Arg. Ped.", 1942, 13, 431.—45. *Knouf, E.; Mitchell, S. y Hamilton, R.* Survey of influenzal meningitis over a ten year period (1931-1941) "J. A. M. A.", 1942, 119, 687.—46. *Turner, M. J.* "J. Australia", 1945, 1, 219. Citado por Abt Year Book Ped. 1945.—47. *Jorgensen, G. M. y Greeley.* Subcutaneous administration of sulfadiazine. "J. Ped.", 1942, 21, 325. Edit. Rev. Sociedad Médica Santa Fe, 1943, 11, 159.—48. *Bonaba, J.; Surraco, N.; Portillo, J. M. y Scolpini, V.* "Arch. Ped. Urug.", nov. 1944, 15.—49. *Christie, A. B. y Preston, J. C.* Penicillin treatment of malignant diptheriae. "Brit. Méd. J.", 1946, 446, 433.

## Resúmenes de trabajos seleccionados publicados en las revistas de las Sociedades de Pediatría del Cono Sur 2019

*Selected abstracts of papers published in the journals of the Pediatric Societies of Southern Countries 2019*

Los Editores de Revistas de Sociedades de Pediatría del Cono Sur, seleccionaron diez trabajos entre todos los publicados en 2019.

En esta sección se reproducen por país, según el orden alfabético.

Arch Argent Pediatr. 2019;117(3):164-170

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

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

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

#### RESUMEN

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

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

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

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

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

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

#### ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

Texto completo: [Ver](#)



Arch Argent Pediatr. 2019;117(1):41-47

## Hipercolesterolemia en los padres e historia clínica familiar como predictores de hipercolesterolemia en los hijos

*Parental hypercholesterolemia and family medical history as predictors of hypercholesterolemia in their children*

Jorge A. Robledo, Leonardo J. Siccardi, Liliana M. Gallindo y Shrikant I. Bangdiwala

### RESUMEN

**Introducción.** La hipercolesterolemia en los padres sería mejor predictor de hipercolesterolemia en niños que la historia clínica familiar.

**Objetivos.** Comparar las fuerzas de asociación y los valores de predicción de la hipercolesterolemia en padres y la historia clínica familiar positiva con la hipercolesterolemia en hijos.

**Material y métodos.** Estudio analítico, transversal. Se dosó colesterolemia en niños  $\geq 6$  y  $< 12$  años y sus padres biológicos. Se realizó una encuesta a los padres. Se evaluó la asociación mediante el cálculo de odds ratio. Se determinó su valor de predicción. Se estudió la relación entre la hipercolesterolemia en padres y en hijos usando la regresión multinivel.

**Resultados.** Se evaluaron 332 niños, 304 madres y 206 padres. El análisis entre uno / ambos progenitores con colesterolemia  $\geq 240$  mg/dl y niños  $\geq 200$  mg/dl mostró OR = 6,40; IC 95 % = 2,85-14,48;  $p < 0,0001$ ; sensibilidad = 69 %; especificidad = 74 %; valor predictivo positivo (VPP) = 34 %; valor predictivo negativo (VPN) = 93 %; razones de verosimilitud positiva (RVP) = 2,69; negativa (RVN) = 0,42. La historia clínica familiar vs. niños con colesterolemia  $\geq 200$  arrojó OR = 1,86; IC 95 % = 0,84-4,11;  $p = 0,1272$ ; sensibilidad = 69 %; especificidad = 46 %; VPP = 19 %; VPN = 89 %; RVP = 1,27; RVN = 0,68. Los hijos tuvieron 2,9 y 2,5 más mg/dl de colesterol por cada 10 mg/dl de aumento en colesterol en madres y padres, respectivamente.

**Conclusiones:** La hipercolesterolemia en padres se asoció significativamente con la hipercolesterolemia en hijos y mostró mayor poder de predicción que la historia clínica familiar positiva.

**Palabras clave:** hipercolesterolemia, niño, pesquisa, historia médica familiar.

### ABSTRACT

**Introduction.** Parental hypercholesterolemia would be a better predictor of hypercholesterolemia than family medical history in children.

**Objectives.** To compare the strength of association and predictive values of parental hypercholesterolemia versus a positive family history in pediatric hypercholesterolemia.

**Material and methods.** Cross-sectional, analytical study. Cholesterol levels were measured in children aged  $\geq 6$  and  $< 12$  years and in their biological parents. A survey was administered to parents. The association was estimated using the odds ratio (OR), and its predictive value was determined. The relationship between hypercholesterolemia in parents and their children was studied with multilevel regression.

**Results.** A total of 332 children, 304 mothers, and 206 fathers were assessed. A cholesterol level  $\geq 240$  mg/dL in one or both parents and  $\geq 200$  mg/dL in children showed: OR = 6.40; 95 % confidence interval (CI) = 2.85-14.48;  $p < 0.0001$ ; sensitivity = 69 %; specificity = 74 %; positive predictive value (PPV) = 34 %; negative predictive value (NPV) = 93 %; positive likelihood ratio (LR+) = 2.69; negative likelihood ratio (LR-) = 0.42. Family medical history versus children with cholesterol level  $\geq 200$  showed: OR = 1.86; 95 % CI = 0.84-4.11;  $p = 0.1272$ ; sensitivity = 69 %; specificity = 46 %; PPV = 19 %; NPV = 89 %; LR+ = 1.27; LR- = 0.68. Cholesterol was 2.9 and 2.5 mg/dL higher per every 10 mg/dL of increased cholesterol in mothers and fathers, respectively.

**Conclusions:** Parental hypercholesterolemia was significantly associated with hypercholesterolemia in children and showed a higher predictive power than a positive family medical history.

**Key words:** hypercholesterolemia, child, screening, family medical history.

Texto completo: [Ver](#)



J Pediatr (Rio J). 2019;65:166-72

---

## Involvement of maternal grandmother and teenage mother in intervention to reduce pacifier use: a randomized clinical trial

Ana Daniela Izoton de Sadvosky, Alicia Matijasevich, Iná S. Santos, Fernando C. Barros, Angelica Espinosa Miranda y Mariangela Freitas Silveira

### ABSTRACT

**Objective.** To assess the impact of an intervention for teenage mothers with the involvement of maternal grandmothers on the prevalence of pacifier use in the first six months of life.

**Methods.** This randomized clinical trial involved 323 teenage mothers, allocated to four groups: intervention with teenagers only, intervention with teenagers and their mothers, and respective controls. Six breastfeeding counseling sessions, including the recommendation to avoid the use of a pacifier, were delivered at the maternity ward and subsequently at the teenagers' homes, at seven, 15, 30, 60, and 120 days postpartum. Data on infant feeding and pacifier use were collected monthly by interviewers blinded to group allocation. The impact of the intervention was measured by comparing survival curves for pacifier use in the first six months of life and mean time to pacifier introduction.

**Results.** The intervention had a significant impact on reducing pacifier use only in the group in which grandmothers were involved. In this group, the intervention delayed by 64 days the introduction of a pacifier (21–85 days), compared to 25 days in the group without the participation of grandmothers (65–90 days).

**Conclusions.** The intervention reduced pacifier use in the first six months of life and delayed its introduction until beyond the first month when grandmothers were involved. The intervention did not have a significant impact when only teenage mothers were involved.

**Key words:** breastfeeding, grandmother, teenage mother, pacifier, clinical trial.

Texto completo: [Ver](#)

J Pediatr (Rio J). 2019;95:291-7

---

## Prevalence of metabolic syndrome-like in the follow-up of very low birth weight preterm infants and associated factors

Luciana A. Heidemann, Renato S. Procianoy y Rita C. Silveira

### ABSTRACT

**Objective:** To assess the prevalence of metabolic syndrome-like symptoms in a population of preterm infants with very low birth weight (< 1500 g) at 2 years of corrected age and identify the occurrence of associated risk factors.

**Methods:** Cross-sectional study during a five-year period, including preterm infants born with very low birth weight evaluated at 2 years of corrected age. Metabolic syndrome-like symptoms was defined by the presence of three or more of these criteria: abdominal circumference  $\geq$  90th percentile, fasting blood glucose  $\geq$  100 mg/dL, triglycerides  $\geq$  110 mg/dL, HDL cholesterol  $\leq$  40 mg/dL, and blood pressure  $\geq$  90th percentile.

**Results:** A total of 214 preterm infants with birth weight < 1500 g were evaluated. The prevalence of metabolic syndrome-like symptoms at 2 years of corrected age was 15.1 %. Arterial hypertension was present in 57.5 %, HDL  $\leq$  40 mg/dL in

29.2 %, hypertriglyceridemia in 22.6 %, and abdominal circumference above the 90th percentile in 18.8 %. Only 3.7% had hyperglycemia. The presence of periventricular leukomalacia was an independent risk factor for arterial hypertension at this age (OR 2.34, 95 % CI: 0.079-0.69,  $p = 0.008$ ). Overweight and obesity at 2 years of corrected age were independently associated with metabolic syndrome-like symptoms (OR 2.75, 95 % CI: 1.19-6.36,  $p = 0.018$ ).

**Conclusion:** Metabolic syndrome-like symptoms can be observed in very low birth weight preterm infants as early as 2 years of corrected age. Overweight and early-onset obesity are significant risk factors for metabolic syndrome-like symptoms, which deserves appropriate intervention for this high-risk population.

**Key words:** preterm birth; metabolic syndrome; very low birth weight; obesity; arterial hypertension.

Texto completo: [Ver](#)

## Validación del M-CHAT-R/F como instrumento de tamizaje para detección precoz en niños con trastorno del espectro autista

### *M-CHAT-R/F Validation as a screening tool for early detection in children with autism spectrum disorder*

María Elisa Coelho-Medeiros, Carolina A. Perez, Jonathan Bronstein, Patricia M. Valenzuela, Karina Aedo, Rosario Moore, Jaime A. Pereira, Isabel Garrido, Verónica Arraño y Paula Bedregal

#### RESUMEN

**Introducción:** El tamizaje de los Trastornos del Espectro Autista (TEA) mediante el *Modified Checklist for Autism in Toddlers - Revised with Follow Up* (M-CHAT-R/F) aumenta la detección precoz, posibilitando intervenciones tempranas y mejorando el pronóstico. Este instrumento es parte del algoritmo de manejo ante la sospecha de TEA en diversas guías clínicas. El objetivo fue realizar la validación concurrente, discriminante y el análisis de confiabilidad del M-CHAT-R/F en una población chilena.

**Pacientes y Método:** Esta es la segunda etapa de la adaptación transcultural, de diseño transversal. Se aplicó M-CHAT-R/F a una muestra de 20 niños con sospecha de TEA y 100 niños de control sano seleccionados al azar, de 16-30 meses de edad. Se aplicó *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS-2), considerado como referencia, a los 20 pacientes de la muestra clínica, a 20 niños de la muestra de control sano y a aquellos casos de la muestra de control sano con M-CHAT-R/F positivo. Se calculó alfa de Cronbach, análisis de correlación de M-CHAT-R/F y ADOS-2 y sensibilidad y especificidad.

**Resultados:** En el grupo de control sano, M-CHAT-R/F resultó alterado en 2 pacientes, siendo uno positivo y otro negativo para TEA con ADOS-2. En muestra clínica el M-CHAT-R/F fue positivo en todos, con test de ADOS-2 negativo en 3 casos. La confiabilidad Alfa del M-CHAT-R/F fue =0,889, la sensibilidad y especificidad discriminante de 100 y 98 % y la concurrente 100 % y 87,5 % respectivamente.

**Conclusión:** M-CHAT-R/F en su versión chilena resultó fiable, sensible y específico de manera similar al original, lo cual abre la posibilidad de su utilización en población clínica y para investigación. La validación es un proceso continuo que se debe profundizar.

**Palabras clave:** autismo; trastorno del espectro; autista; tamizaje; psiquiatría infantil; desarrollo infantil.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Screening for Autism Spectrum Disorders (ASD) using the Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-up (M-CHAT-R/F) increases early detection, allowing early interventions and improving prognosis. This tool is part of the management in case of suspected ASD in several clinical guidelines. The objective of this article was to conduct the concurrent and discriminant validation and the reliability analysis of M-CHAT-R/F in the Chilean population.

**Patients and Method:** This is the second stage of the cross-cultural adaptation of cross-sectional design. M-CHAT-R/F was applied to a sample of 20 children with suspected ASD and 100 randomly selected healthy control children, aged between 16-30 months. Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2), considered as reference, was applied to the 20 patients of the clinical sample, to 20 children of the healthy control sample and to those cases of the healthy control sample with M-CHAT-R/F positive. Cronbach alpha was calculated, as well as M-CHAT-R/F and ADOS-2 correlation, sensitivity, and specificity analyses.

**Results:** In the healthy sample, M-CHAT-R/F was positive in two patients, with one of them positive and the other one negative for ASD with ADOS-2 test. In the clinical sample, M-CHAT-R/F was positive in all cases, three of them were negative in the ADOS-2 test. The Alfa reliability of M-CHAT-R/T was 0,889, the discriminant sensitivity and specificity were 100 % and 98 %, and the concurrent ones were 100 % and 87.5 % respectively.

**Conclusions:** The Chilean M-CHAT-R/F version was reliable, sensitive and specific, similar to the original test, which opens the possibility for its use in clinical samples and for research. Validating M-CHAT-R/F is an ongoing process which must be further developed.

**Key words:** autism; autism spectrum disorder; screening; child psychiatry; child development.

Texto completo: [Ver](#)

Rev Chil Pediatr. 2019;90(3):283-292

## Efectividad de la terapia Watsu en pacientes con artritis idiopática juvenil. Un ensayo clínico controlado paralelo, aleatorio y simple ciego

*Effectiveness of Watsu therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis. A parallel, randomized, controlled and single-blind clinical trial*

Natalia Pérez Ramírez, Paula Nahuelhual Cares y Pamela San Martín Peñailillo

### RESUMEN

La artritis idiopática juvenil (AIJ), es una enfermedad reumatológica en menores de 16 años, que produce discapacidad física temprana. Se propone el uso de hidroterapia Watsu en estos pacientes.

**Objetivo:** Evaluar la efectividad del Watsu en comparación a hidroterapia convencional en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), estado de salud funcional, dolor y rangos articulares de movimiento en pacientes con AIJ aguda o subaguda.

**Pacientes y Método:** Ensayo clínico controlado paralelo, con asignación 1:1, aleatorio y simple ciego, en 46 pacientes con AIJ en fase aguda y subaguda entre 8-18 años de edad. Se utilizaron las evaluaciones *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0* (PedsQL4.0), *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) y *10 joints-Global range of motion score* (GROMS) al inicio, posterior al tratamiento y a los 3 meses de seguimiento. Los pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo Watsu (n = 24) y al grupo hidroterapia convencional (n = 22), participando de 10 sesiones de 45 minutos, con frecuencia de una vez por semana.

**Resultados:** La terapia Watsu presentó mejoras estadísticamente significativas en funcionamiento físico-CVRS (p = 0,041), índice de discapacidad (p = 0,015), índice de malestar (p = 0,015) y estado de salud funcional-CHAQ (p = 0,013) posterior al tratamiento en comparación a la hidroterapia convencional.

**Conclusiones:** La terapia Watsu mejoró la CVRS, sensación de dolor y estado de salud funcional en comparación a la hidroterapia convencional. Se requiere de adaptaciones metodológicas en futuros estudios para mejorar la validez externa de estos resultados.

**Palabras clave:** artritis idiopática juvenil; enfermedades autoinmunes; rehabilitación; hidroterapia; Watsu.

### ABSTRACT

**Introduction:** Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a rheumatologic disease in children under 16 years old, which causes early physical disability. The use of hydrotherapy Watsu in these patients is proposed.

**Objective:** To evaluate the effectiveness of Watsu compared to conventional hydrotherapy on health-related quality of life (HRQoL), functional health status, pain, and ranges of joint motion in patients with acute or subacute JIA.

**Patients and Method:** Randomized (1:1) single-blind parallel controlled clinical trial in 46 patients with acute and subacute JIA between 8-18 years old. Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL4.0), Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), and 10-joints Global range of motion score (GROMS) assessments were used at the beginning, post-treatment, and after three months of follow-up. Patients were randomly assigned to the Watsu group (n = 24) and to the conventional hydrotherapy group (n = 22), participating in 10 sessions of 45 minutes once a week. Results: Watsu therapy showed statistically significant improvements in physical functioning-HRQoL (p = 0.041), disability index (p = 0.015), distress index (p = 0.015), and functional health status-CHAQ (p = 0.013) after treatment compared to conventional hydrotherapy.

**Conclusions:** Watsu therapy improved HRQoL, pain sensation, and functional health status compared to conventional hydrotherapy. Methodological adaptations are required in future studies to improve the external validity of these results.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis; autoimmune diseases; rehabilitation; hydrotherapy; Watsu.

Texto completo: [Ver](#)



Pediatr. (Asunción). 2019;46(2):97-102

---

## Presencia de micotoxinas en preparados y colados comerciales para lactantes en el área metropolitana de Asunción, Paraguay

*Presence of mycotoxins in commercially-prepared food for infants in the metropolitan area of Asunción, Paraguay*

Andrea Alejandra Arrúa, Pablo David Arrúa, Juliana Moura Mendes, Francisco Paulo Ferreira, Danilo Fernández Ríos, María Gabriela Ulke, Martha Yolanda Quezada, Josefina Moreno Lara, Cinthia Casal, Mónica Belén Pereira, Marcos Mellid, Inocencia Peralta López y Man Mohan Kholi

### RESUMEN

**Introducción:** Las micotoxicosis son enfermedades producidas por micotoxinas, metabolitos secundarios tóxicos producidos por hongos filamentosos. Los lactantes son especialmente susceptibles a este tipo de toxinas debido a la inmadurez anatómica y funcional de sus sistemas digestivo e inmune, lo que se refleja en la relación entre la cantidad de alimento ingerida y su peso.

**Objetivo:** Determinar la presencia de micotoxinas en alimentos para lactantes comercializados en farmacias y supermercados del Área Metropolitana.

**Materiales y métodos:** Se colectaron al azar 66 unidades de productos de seis marcas diferentes de preparados y colados comerciales importados, dulces y salados, de farmacias y supermercados del Área Metropolitana. Posteriormente, fueron analizados mediante el ensayo de inmunofluorescencia ligado a enzimas (ELISA). Se realizó el análisis de varianza y la posterior comparación de medias de las concentraciones de micotoxinas mediante la prueba de Tukey (IC= 95 %), con el estadístico InfoStat®.

**Resultados:** Las micotoxinas prevalentes fueron aflatoxinas (AF) y Toxina T2, que se presentaron en el 39 % de las unidades muestrales analizadas, tanto en preparados como en colados. En tercer orden de importancia se encuentra ocratoxina A (OTA), detectada en el 18 % de las mismas. En cuarto lugar, deoxinivalenol (DON) se detectó en el 4 % de los productos. Se presentaron diferencias significativas entre los preparados y los colados, siendo los colados los que en media presentaron niveles más altos de concentraciones de todas las micotoxinas estudiadas.

**Conclusiones:** Se constataron niveles variables de AF, OTA, T2 y DON en los alimentos para lactantes comercializados en el Área Metropolitana. Los colados presentaron concentraciones más elevadas de micotoxinas en media en todos los productos analizados. Tanto AF como OTA superaron los límites máximos permitidos por las normas internacionales.

**Palabras clave:** alimentación, contaminación, inocuidad alimentaria, toxinas fúngicas.

### ABSTRACT

**Introduction:** Mycotoxicoses are diseases caused by mycotoxins, secondary toxic metabolites produced by filamentous fungi. Infants are especially susceptible to this type of toxins due to the anatomical and functional immaturity of their digestive and immune systems, which is related to the amount of food eaten and their weight.

**Objective:** To determine the presence of mycotoxins in foods for infants sold in pharmacies and supermarkets in the Metropolitan Area.

**Materials and methods:** 66 units of products from six different brands of imported commercial sweet and salty preparations and strained foods from pharmacies and supermarkets in the Metropolitan Area were randomly collected. Subsequently, they were analyzed by the enzyme-linked immunoaffinity test (ELISA). The variance analysis and the subsequent comparison of means of mycotoxin concentrations were performed using the Tukey test (95 % CI), with the InfoStat® statistic.

**Results:** The prevalent mycotoxins were aflatoxins (AF) and T-2 Toxin, which were present in 39% of the sample units analyzed, both in preparations and in strains. In third order of importance we detected Ochratoxin A (OTA) in 18 % of the units. Fourth, deoxinivalenol (DON) products were detected in 4 %. There were significant differences between the preparations and the strains, with the strains having the highest concentration levels of all the mycotoxins studied.

**Conclusions:** Variable levels of AF, OTA, T-2 and DON were found in infant foods marketed in the Metropolitan Area. The strains showed higher average concentrations of mycotoxins in all the products analyzed. Both AF and OTA exceeded the maximum limits allowed by international standards.

**Key words:** food, pollution, food safety, fungal toxins.

Texto completo: [Ver](#)

Pediatr. (Asunción). 2019;46(3):173-178

---

## Alteración de la visión y su relación con la utilización de aparatos electrónicos en adolescentes de escuelas públicas de San Lorenzo

*Alteration of vision and its relationship with the use of electronic devices in adolescents attending public schools in San Lorenzo*

Jessica Ferreira Martínez y Olivia Cardozo

### RESUMEN

**Introducción:** Los defectos de refracción no corregidos son la principal causa de discapacidad visual. En sitios en donde la atención oftalmológica es escasa, se han realizado programas de tamizaje por los maestros, que fueron eficientes para detección precoz de defectos refractivos.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de alteración de la visión y su relación con la utilización de aparatos electrónicos en adolescentes de dos escuelas de San Lorenzo.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, con componente analítico. Fueron incluidos adolescentes de 12 a 18 años de edad de dos escuelas de San Lorenzo. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, visión menor a 20/40, antecedente de consulta previa, antecedente familiar de uso de anteojos, horas de uso de aparatos electrónicos, uso de redes sociales, horas al aire libre, tiempo dedicado a lectura no académica, presencia de síntomas oculares. Análisis estadístico: SPSSv21 utilizando estadística descriptiva e inferencial. Protocolo aprobado por el comité de ética institucional con consentimiento informado.

**Resultados:** fueron evaluados 300 adolescentes, se detectó que la mediana de edad fue 14 años, predominó el sexo femenino (58,7 %); el 7,3 % presentó una alteración de la visión, el 64,3 % no consultó previamente. El antecedente familiar de uso de anteojos, no tuvo significancia. Se vio que las horas diarias de uso de aparatos electrónicos fue mayor en los que tenían visión disminuida con un menor tiempo al aire libre en aquellos con visión alterada. El diagnóstico más frecuente fue astigmatismo.

**Conclusión:** La frecuencia de alteración de la visión en adolescentes fue 7,3 %. Los adolescentes con visión alterada tuvieron más horas diarias al uso de aparatos electrónicos, observándose que las horas que pasaban al aire libre fue menor en los mismos.

**Palabras claves:** Visión, aparatos electrónicos, vicios de refracción.

### ABSTRACT

**Introduction:** Uncorrected refractive errors are the main cause of visual impairment. In places where ophthalmological care is poor, screening programs have been carried out by teachers, which were efficient for early detection of refractive errors.

**Objective:** To determine the frequency of vision impairment and its relationship with the use of electronic devices in adolescents of two schools in San Lorenzo.

**Materials and Methods:** This was an observational and descriptive study, with an analytical component. Teenagers from 12 to 18 years old from two schools in San Lorenzo were included. The variables studied were: age, sex, vision less than 20/40, prior consultation history, family history of wearing glasses, electronic device usage hours, use of social networks, hours spent outdoors, time spent on leisure reading, presence of eye symptoms. Statistical analysis: SPSSv21 using descriptive and inferential statistics. Protocol approved by the institutional ethics committee with informed consent.

**Results:** 300 adolescents were evaluated, the median age was 14 years, female sex was more prevalent (58.7 %); 7.3 % presented with vision impairment, 64.3 % had not consulted previously. A family history of wearing glasses was not significant. It was noted that the daily hours of use of electronic devices were greater in those with reduced vision with less time spent outdoors in those with impaired vision. The most frequent diagnosis was astigmatism.

**Conclusion:** The frequency of vision impairment in adolescents was 7.3 %. Adolescents with impaired vision had more daily hours of using electronic devices, and less hours spent outdoors.

**Key words:** Visión, electronic devices, refraction errors.

Texto completo: [Ver](#)

## Muerte súbita de causa cardíaca en pediatría. Análisis de 95 casos en los últimos 20 años

*Sudden death of cardiac etiology in pediatrics. Analysis of 95 cases in the last 20 years*

Pedro Chiesa, Alejandro Cuesta, Beatriz Ceruti y Carmen Gutiérrez

### RESUMEN

**Introducción:** acerca del tema muerte súbita de origen cardíaco en niños y adolescentes es mucho lo que se describe en la literatura mundial, pero son pocos los datos publicados en nuestro país. Más de la mitad de los casos de muerte súbita en este grupo etario responden a una etiología cardíaca.

**Objetivo:** analizar los eventos de muerte súbita en edad pediátrica a partir de casos de muerte súbita (incluidas las frustradas o abortadas) referidos por los colegas intervinientes en su evaluación de manera correlativa, según fueron sucediendo en el tiempo, tratando de investigar en ellos y en sus familiares cercanos la existencia de patologías cardíacas responsables de dicho evento. Evaluar mecanismos de prevención.

**Resultados:** se estudiaron 95 casos, el 68 % de sexo masculino, con edades entre 6 meses y 18 años. En el 65 % de los casos se encontró una etiología cardíaca responsable. De ellos, en dos tercios se trató de una patología estructural cardíaca y en el tercio restante de una canalopatía o arritmia. Hubo antecedentes familiares de muerte súbita en el 50 % de los casos. En el 35 % de estos se encontró una etiología potencialmente causante de muerte súbita.

**Conclusiones:** la muerte súbita en edad pediátrica es un hecho real. Desconocemos su incidencia en nuestro país. La etiología cardíaca tuvo un papel preponderante en los casos estudiados. Por lo tanto, debemos poder detectar las situaciones de riesgo de un evento de muerte súbita previo a su aparición, y, si este ocurriera, tener previstos los mecanismos necesarios para revertirla.

**Palabras clave:** muerte súbita cardíaca, pediatría.

### ABSTRACT

**Introduction:** much has been described in the global literature about Sudden Cardiac Death, but few reliable data is available in Uruguay. More than half of the cases of sudden death in this age group arise from a cardiac etiology.

**Objective:** to analyze sudden death in pediatric populations by studying sudden death cases (including frustrated or aborted deaths) referred to by colleagues involved in their assessment, as they happened over time. We studied the existence of cardiac pathologies in patients and their close relatives and evaluated prevention mechanisms.

**Results:** 95 cases were studied, 68 % males, aged between 6 months and 18 years. In 65 % of the cases, we were able to find a cardiac etiology responsible for the event, in two thirds of the cases it was a structural cardiac pathology, and in the remaining third it was a canalopathy or arrhythmia. There was a family history of sudden death in 50 % of cases. Of these cases, 35 % showed a potential etiology that caused the sudden death.

**Conclusions:** sudden death in children is a real fact. We do not know its incidence in Uruguay. Cardiac etiology played a significant role in the cases studied. Therefore, we should be able to detect situations of risk of a sudden death event prior to its appearance and if it occurred, we should be able to prevent the necessary mechanisms to reverse it.

**Key words:** sudden cardiac death, pediatrics

Texto completo: [Ver](#)

Arch Pediatr Urug. 2019;90(5):257-269

## Experiencia en la utilización de cánula nasal de alto flujo en niños con infecciones respiratorias agudas hospitalizados en un sector de internación

*Use of high flow nasal cannula in hospitalized children with acute respiratory infections*

Catalina Pinchak, Analhi Mogni, Loreley García, Soledad Iglesias, Gabriel Peluffo, Alejandro Noria, Martín Vázquez, Mauricio Ferratti, Margarita Halty, Luciana Rodríguez, Flavia Chamorro y Wálter Pérez

### RESUMEN

**Introducción:** las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) constituyen la principal causa de ingreso hospitalario en menores de 2 años. La utilización de cánula nasal de alto flujo (CNAF) es un instrumento terapéutico eficaz para evitar la ventilación invasiva, especialmente para los pacientes menores de 6 meses que constituyen el grupo de mayor riesgo.

**Objetivos:** presentar la experiencia en la implementación de la terapia con CNAF en pacientes menores de 2 años con IRAB con insuficiencia respiratoria tratados en un sector de internación de infecciones respiratorias virales y analizar la población derivada a sectores de mayor complejidad.

**Pacientes y método:** estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron pacientes menores de 2 años con IRAB e insuficiencia respiratoria que recibieron tratamiento con CNAF, desde el 1° de junio al 31 de agosto del 2015 en un sector de internación del Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP/CHPR) de Montevideo, Uruguay.

**Resultados:** se incluyeron 125 pacientes, 47 niñas y 78 varones, con una mediana de edad de 3 meses (16 días-24 meses). En el 53 % de ellos se identificó VRS. La duración de la terapia con CNAF tuvo una mediana de 69 horas (4 - 192 horas). La mediana del score de TAL modificado previo a su utilización fue de 7 (rango 5 - 9) y a las dos horas de 5 (rango 3 - 8). La terapia con CNAF se acompañó de una reducción significativa de la frecuencia cardíaca (FC). No se observaron efectos adversos ni complicaciones por la técnica. Requirieron ingreso a sectores de mayor complejidad (unidad de cuidados intensivos [UCI] o cuidados respiratorios especiales agudos [CREA]) el 38 % (n = 47), de los cuales el 36 % (n = 17) requirió asistencia ventilatoria mecánica invasiva (AVMI), el 25 % (n = 12) ventilación no invasiva (VNI) y el 38 % (n = 18) continuó recibiendo tratamiento con CNAF. Los menores de 3 meses requirieron derivación a sectores de mayor complejidad con más frecuencia (p = 0,0036).

**Conclusiones:** la utilización de CNAF pudo ser implementada sin complicaciones en una sala de internación pediátrica. El 62 % de los pacientes no requirió otro tipo de apoyo respiratorio. Los menores de 3 meses requirieron traslado a cuidados críticos con mayor frecuencia.

**Palabras clave:** bronquiolitis, terapia por inhalación de oxígeno, cánula, insuficiencia respiratoria.

### ABSTRACT

**Introduction:** acute lower respiratory infections (LRTI) are the leading cause of hospitalization in children under 2 years of age. High-Flow Oxygen (HFO) is a highly effective method to prevent invasive ventilation, even for patients under 6 months of age, the highest-risk group.

**Objective:** to present our experience and results for patients under 2 years of age with LRTI and moderate or severe respiratory distress treated with HFO and to analyze the subgroup of patients that needed to be transferred to other hospital units to continue their treatment.

**Patients and method:** patients under 2 years of age with LRTI and respiratory failure who required HFO were included in a prospective observational study carried out between June 1 and August 31, 2015 at the Inpatient Area of the Pediatric Hospital, Centro Hospitalario Pereira Rossell (PH/CHPR), Montevideo, Uruguay.

**Results:** 125 patients were included. 47 girls and 78 boys with a median age of 3 months (16 days-24 months). 53 % of them were RSVs positive. The median connection time was 69 hours (Range 4 -192). The median for the modified TAL score was 7 (Range 5-9) and 5 (Range 3-8) before connection and 2 hours later respectively. HFO resulted into a significant reduction of heart rate. No adverse effects or complications were observed. 38 % (n = 47) of patients were transferred to intensive care or special acute respiratory care but just a 36 % (n = 17) of them needed mechanical ventilation and 25.5 % (n = 12) needed non-invasive ventilation (NIV); the remaining 18 patients continued receiving HFO. Patients under 3 months of age needed to be transferred to ICU more often than older ones (p = 0.0036).

**Conclusions:** the HFO technique could be implemented without complications in pediatric units; 62 % of patients did not need additional respiratory support. Patients under 3 months of age needed to be transferred to Intensive Care more often than older patients.

**Key words:** bronchiolitis, oxygen inhalation therapy, cannula, respiratory insufficiency.

Texto completo: [Ver](#)



## Crecimiento en niños y en hijos de madres que adhieren a dietas vegetarianas: revisión de la literatura

*Growth in children and in the offspring whose mothers adhere to vegetarian diets: Literature review*

Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo

### RESUMEN

**Introducción.** La prevalencia del vegetarianismo aumenta a nivel mundial y no hay consenso acerca de si este tipo de alimentación es adecuado durante el período de crecimiento.

**Objetivo.** Se realizó una revisión descriptiva de la literatura con el objetivo de conocer si los niños e hijos de madres que siguen dietas vegetarianas crecen de manera diferente a los niños con dietas omnívoras.

**Métodos.** Se incluyeron 25 artículos publicados entre los años 1995-2020, que describen el crecimiento prenatal, postnatal y desarrollo puberal en niños vegetarianos e hijos de madres vegetarianas.

**Conclusión.** La escasez de estudios longitudinales y resultados en el largo plazo, la heterogeneidad en la clasificación y el registro de las dietas, además de deficiencias metodológicas, no permiten concluir que el crecimiento de estos niños sea diferente al de los niños que siguen dietas omnívoras. Se requieren estudios longitudinales en el largo plazo para contribuir a dirimir esta controversia.

**Palabras clave:** dieta vegetariana, dieta vegana, crecimiento, pubertad, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S77>

**Cómo citar:** Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Crecimiento en niños y en hijos de madres que adhieren a dietas vegetarianas: revisión de la literatura. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):S77-S106.

## Percepciones y sentimientos de niños argentinos frente a la cuarentena COVID-19

*Perceptions and feelings of Argentine children regarding the COVID-19 quarantine*

Dr. Jorge L. Cabana, Dr. Claudio R. Pedra, Dra. M. Susana Ciruzzi, Dra. Mirta G. Garategaray, Dr. Adrián M. Cutri y Dra. Camila Lorenzo

### RESUMEN

La Subcomisión de Derechos del Niño y el Comité de Pediatría Social, de la Sociedad Argentina de Pediatría, realizaron un trabajo de campo que permitiera dar voz a nuestros niños, niñas y adolescentes (NNA) durante la cuarentena y el aislamiento social obligatorio impuestos en nuestro país por la pandemia mundial por la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). Los objetivos fueron relevar el impacto sobre sus sentimientos, emociones y deseos; evaluar y comparar las repercusiones personales, familiares y sociales antes, durante y después de la cuarentena; e identificar las necesidades de apoyo y contención.

Los resultados de la investigación permiten afirmar que los niños han sido los más afectados y los menos escuchados. La cuarentena ha tenido un enorme impacto individual, social y familiar en los NNA, y reclama un abordaje holístico, comprometido y mancomunado de la sociedad civil, las familias, los profesionales de la salud, los docentes y las autoridades políticas.

**Palabras clave:** derechos del niño, cuarentena, pandemia, COVID-19.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S107>

**Cómo citar:** Cabana JL, Pedra CR, Ciruzzi MS, Garategaray MG, et al. Percepciones y sentimientos de niños argentinos frente a la cuarentena COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):S107-S122.

## Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños $\geq 6$ años. Actualización 2021

*Guideline on diagnosis and treatment: bronchial asthma in children  $\geq 6$  years old.  
Update 2021*

Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Emergencia y Cuidados Críticos y Comité Nacional de Familia y Salud Mental

### RESUMEN

En 1995 se publicó en *Archivos Argentinos de Pediatría* la primera "Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños". En 2007 y 2016 se realizaron actualizaciones. Luego de 5 años se presentan los nuevos contenidos.

Las modificaciones más relevantes, aunque no las únicas, se observan en las estrategias terapéuticas. En esta versión se estratifica el tratamiento en "niveles" (1 a 5). El paradigma de cambio en el tratamiento crónico del asma consiste en erradicar la prescripción de broncodilatadores (salbutamol) a demanda, por un lado, y por otro, aparece la opción de tratamiento combinado intermitente con corticoides inhalados y broncodilatadores acción prolongada (LABA) para las formas más leves (niveles 1 y 2), en niños de 12 años o mayores. Aún no se dispone de suficiente evidencia que avale estas opciones en menores de 12 años, por lo que se mantienen las normativas previas vigentes en este grupo. Para más detalles, sugerimos la lectura del documento completo.

**Palabras clave:** *guía, asma, niño.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S123>

**Cómo citar:** Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Emergencia y Cuidados Críticos, Comité Nacional de Familia y Salud Mental.. Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños  $\geq 6$  años. Actualización 2021. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):S123-S158.

## Recomendaciones en la pesquisa y diagnóstico de la displasia del desarrollo de las caderas

*Screening and diagnostic recommendations in the developmental dysplasia of the hip*

Dra. A. Patricia Nally y Dra. Mónica A. Galeano

### RESUMEN

La displasia del desarrollo de la cadera (DDC) es una anomalía de la articulación coxofemoral caracterizada por una laxitud o posicionamiento anormal de la cabeza femoral con respecto al acetábulo. Es la patología ósea perinatal más frecuente, e incluye alteraciones que van desde el aplanamiento o la displasia acetabular hasta una luxación completa de la cabeza femoral fuera de la articulación, que puede comprometer el desarrollo y la estabilidad articular. Nuestro objetivo es transmitir una sistemática de estudio en la valoración de la cadera del recién nacido, haciendo énfasis en un examen físico correcto como pilar fundamental en la detección de la DDC, y orientar al pediatra en la selección adecuada del método diagnóstico complementario acorde a edad del paciente, con el fin de optimizar la detección y reducir el número de caderas luxadas en etapas tempranas y tardías, y así disminuir la incidencia de patologías asociadas desarrolladas a partir de este trastorno.

**Palabras clave:** *cadera, desarrollo, displasia congénita de la cadera, pesquisa, ecografía.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S159>

**Cómo citar:** Nally AP, Galeano MA. Recomendaciones en la pesquisa y diagnóstico de la displasia del desarrollo de las caderas. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):S159-S170.

## Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años.

### Actualización 2021

#### *Recommendations for the management of acute lower respiratory infections in children under 2 years of age. Update 2021*

Comité de Neumonología, Comité de Infectología, Comité de Medicina Interna Pediátrica, Comité de Pediatría Ambulatoria y Colaboradores

#### RESUMEN

Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) continúan representando una importante causa de morbimortalidad en nuestro medio. El manejo normatizado de casos constituye una valiosa herramienta para enfrentarlas.

Además de los aspectos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades, el análisis de factores de riesgo (tanto biológicos como socioambientales), desde una perspectiva local y actual, permite implementar medidas efectivas de control y/o prevención, así como identificar aquellos pacientes susceptibles de presentar formas graves o complicaciones.

Desde 1996 la Sociedad Argentina de Pediatría asumió el desafío de generar un documento que guíe el manejo integral de los pacientes con IRAB. En esta cuarta actualización se incluyen los últimos adelantos en el tema.

**Palabras clave:** infecciones respiratorias, bronquiolitis, neumonía.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S171>

**Cómo citar:** Comité de Neumonología, Comité de Infectología, Comité de Medicina Interna Pediátrica, Comité de Pediatría Ambulatoria, Colaboradores. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Actualización 2021. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):S171-S197.

## Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19

### *Consensus on treatment of multisystemic inflammatory syndrome associated with COVID-19*

Dra. Gabriela Ensínck, Dra. Gabriela Gregorio, Dra. Rosana M. Flores, Dra. Cecilia I. Crowe, Dra. Paola Clerico Mosina, Dra. Claudia Curi, Dr. Facundo Jorro Barón, Dr. Guillermo Kohn Loncarica, Dra. Sofía Grinenco, Dra. Cecilia Ríos, Dra. Claudia González, Dra. Vanesa Zaslavsky, Dr. Leonardo De Lillo, Dr. Eduardo Vainstein y Dr. Luis Urrutia

#### RESUMEN

La pandemia ocasionada por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), declarada por la Organización Mundial de la Salud OMS en marzo de 2020, afecta a un reducido número de pacientes pediátricos, quienes presentan, en su mayoría, compromiso respiratorio leve y evolución favorable. Sin embargo, en niños previamente sanos, comenzó a observarse un aumento de casos definidos como síndrome inflamatorio multisistémico (SIM-C) o similar a Kawasaki (*Kawasaki-like*) asociado a la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) (KL-C) que evolucionan al *shock* y requieren internación en la unidad de cuidados intensivos.

Los cuadros de SIM-C y los KL-C se caracterizan por fiebre, signos de inflamación, síntomas gastrointestinales y disfunción cardiovascular; las formas graves de presentación tienen mayor incidencia de hipotensión y/o *shock*. En el laboratorio se observan marcadores de inflamación, hipercoagulabilidad y daño miocárdico. El tratamiento farmacológico de primera línea consiste en la administración de inmunoglobulina por vía intravenosa más ácido acetilsalicílico por vía oral.

Se recomienda un abordaje multidisciplinario para un diagnóstico certero y un tratamiento temprano y eficaz para disminuir la morbimortalidad.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, COVID-19, síndrome inflamatorio multisistémico en niños, enfermedad de Kawasaki like, unidades de cuidados intensivos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S198>

**Cómo citar:** Ensínck G, Gregorio G, Flores RM, Crowe CI, et al. Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):S198-S211.

Textos completos como Suplemento 4 de Archivos Argentinos de Pediatría, en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")