



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

Acceso abierto 

ISSN 0325-0075

Editorial

Llamamiento a adoptar medidas urgentes para limitar los aumentos de temperatura en el mundo, restablecer la diversidad biológica y proteger la salud

L. Atwoli, et al.

Artículos originales

Detección de cardiopatías congénitas críticas en recién nacidos en Argentina a través del sistema nacional de vigilancia de anomalías congénitas (RENAC)

B. Groisman, et al.

Propuesta de una versión abreviada de un cuestionario internacional para pesquisar acoso escolar: adaptación al español de Argentina y análisis factorial exploratorio

M. F. Herrera Bornes, et al.

Utilidad de las pruebas analíticas en el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca

M. C. Díaz, et al.

Factibilidad, eficacia y satisfacción lograda por la intervención transdisciplinaria de un comité de ética clínico-hospitalario. Un estudio cualicuantitativo

J. O. Selandari, et al.

Conductas adolescentes durante el aislamiento social, preventivo y obligatorio en Argentina en el año 2020

M. de los Á. Mauriño, et al.

Manejo ambulatorio de la diarrea aguda infantil: encuesta a pediatras de un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires

V. E. Castellano, et al.

Comunicación breve

Baja incidencia de cardiopatía clínicamente significativa en niños en edad escolar tras padecer COVID-19

A. W. Powell, et al.

Artículo especial

Abordaje de los probióticos en pediatría: el rol de *Lactobacillus rhamnosus* GG

C. Boggio Marzet, et al.

Actualizaciones

Programación temprana de la hipertensión arterial

A. Iturzaeta, et al.

Intolerancia a la lactosa: mitos y verdades.

Actualización

M. del C. Toca, et al.

Presentación de casos clínicos

¿Cuál es su diagnóstico?

Alopecia por sífilis

P. M. Bellagamba, et al.

Presentación del nuevo caso clínico

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

El empleo del carbógeno en las encefalografías en la infancia

F. Escardó, et al.

Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2021

Colaboradores de la sección Artículos seleccionados, año 2021

SUPLEMENTO 1

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (aGnRH) en niñas, niños y adolescentes
Comité Nacional de Endocrinología

Guías para el diagnóstico y seguimiento de niños y adolescentes portadores de hipertensión portal

Comité Nacional de Hepatología,
Comité Nacional de Gastroenterología

Guía para el seguimiento de pacientes pediátricos con enfermedad hepática crónica

Comité Nacional de Hepatología

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

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

Dr. Rodolfo Pablo Moreno

Vicepresidente 1°

Dr. Miguel Javier Indart De Arza

Vicepresidenta 2°

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Secretaria General

Dra. Verónica Sabina Giubergia

Prosecretaria General

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Tesorera

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

Secretario de

Educación Continua

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Secretario de

Actas y Reglamentos

Dr. Claudio Parisi

Secretaria de

Medios y Relaciones Comunitarias

Dra. Rosa Inés Pappolla

Secretario de

Relaciones Institucionales

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretario de Subcomisiones,

Comités y Grupos de Trabajo

Dr. Manuel Rocca Rivarola

Secretaria de

Regiones, Filiales y Delegaciones

Dra. Cristina Iris Gatica

Vocal 1°

Dr. Eduardo Federico Cáceres Collantes

Vocal 2°

Dr. José Dayer

Vocal 3°

Dra. Analía Arturi

**Director del Consejo de
Publicaciones y Biblioteca:**
Dr. Fernando Ferrero

Editor

Dr. Fernando Ferrero

Editora Asociada

Dra. Norma E. Rossato

Editores Asistentes

Dra. Verónica Aguerre

Dra. Adriana Aguilar

Dr. Pablo Durán

Dra. Hebe González Pena

Dr. Mariano Ibarra

Dr. Conrado Llapur

Dra. Paula Otero

Dra. Susana Rodríguez

Dra. María Elina Serra

Comité Editorial

Dr. Adolfo Aguirre Correa (Mendoza)

Dr. Luis Alberto Ahumada (Córdoba)

Dr. Ernesto Alda (Bahía Blanca, Buenos Aires)

Dr. Fernando Álvarez (Canadá)

Dr. Marcelo Boer (Bariloche, Río Negro)

Dra. Miriam Edith Bruno (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Raúl Bustos (Uruguay)

Dr. Dioclécio Campos Júnior (Brasil)

Dr. José A. Castro-Rodríguez (Chile)

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

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

Dr. Horacio Federico González (La Plata, Buenos Aires)

Dr. Pablo Justich (España)

Dra. Alicia Mistchenko (Ciudad de Buenos Aires)

Dra. Susan Niermeyer (EE. UU.)

Dr. Víctor Penchaszadeh (EE. UU.)

Dr. Alberto Roseto (Francia)

Dr. Máximo Vento (España)

Consejo Asesor

Dr. José María Ceriani Cernadas (Presidente)

Dr. Enrique Abeyá Gilardón

Dr. Ramón Exeni

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 • Internet: <http://www.sap.org.ar>

Suscripciones: Anual individual (socios): \$ 1600. Instituciones: \$ 5000.

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

- 2 Llamamiento a adoptar medidas urgentes para limitar los aumentos de temperatura en el mundo, restablecer la diversidad biológica y proteger la salud**
Lukoye Atwoli, Abdullah H. Baqui, Thomas Benfield, Raffaella Bosurgi, Fiona Godlee, Stephen Hancocks, Richard Horton, Laurie Laybourn-Langton, Carlos A. Monteiro, Ian Norman, Kirsten Patrick, Nigel Praities, Marcel GM Olde Rikkert, Eric J. Rubin, Peush Sahni, Richard Smith, Nick Talley, Sue Turale, Damián Vázquez

Artículos originales

- 6 Detección de cardiopatías congénitas críticas en recién nacidos en Argentina a través del sistema nacional de vigilancia de anomalías congénitas (RENAC)**
Boris Groisman, Pablo Barbero, Rosa Liascovich, Paloma Brun, María P. Bidondo
- 14 Propuesta de una versión abreviada de un cuestionario internacional para pesquisar acoso escolar: adaptación al español de Argentina y análisis factorial exploratorio**
M. Florencia Herrera Bornes, Diego Terceiro, Fernando Vázquez Peña, Natividad Burdisso, Sergio Terrasa
- 21 Utilidad de las pruebas analíticas en el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca**
M. Cristina Díaz, Alberto J. Lavrut, Pablo Slullitel, M. Verónica Souza
- 30 Factibilidad, eficacia y satisfacción lograda por la intervención transdisciplinaria de un comité de ética clínico-hospitalario. Un estudio cualicuantitativo**
Jorge O. Selandari, Manuela de la Portilla, M. Susana Ciruzzi, Claudia Couceiro, Hernán O. García, M. de los Ángeles Iervolino, Daniela N. Marín, Carina Miranda, Luis Novali, Laura Ortega, Corina Ponce, Pablo Puccar, Susana G. Quintana, Estela Rodríguez, Fernanda Ledesma
- 39 Conductas adolescentes durante el aislamiento social, preventivo y obligatorio en Argentina en el año 2020**
M. de los Ángeles Mauriño, Alfredo Eymann, Noelia Santarsieri, Sara Vainman, Mariana Krauss, Cristina Catsicaris, Valeria Mulli
- 46 Manejo ambulatorio de la diarrea aguda infantil: encuesta a pediatras de un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires**
Vanesa E. Castellano, Norberto D. Giglio, Anabella C. Pacchiotti, Ángela Gentile

Comunicación breve

- 54 Baja incidencia de cardiopatía clínicamente significativa en niños en edad escolar tras padecer COVID-19**
Adam W. Powell, Christopher J. Statile, Nicolas L. Madsen, Allison A. Divanovic, Sean M. Lang

Artículo especial

- e1 Abordaje de los probióticos en pediatría: el rol de *Lactobacillus rhamnosus* GG**
Christian Boggio Marzet, Fernando Burgos, Mónica Del Compare, Ingrid Gerold, Omar Tabacco, Gabriel Vinderola

Actualizaciones

- e8 Programación temprana de la hipertensión arterial**
Adriana Iturzaeta, María M. Sáenz Tejera
- 59 Intolerancia a la lactosa: mitos y verdades. Actualización**
M. del Carmen Toca, Adriana Fernández, Marina Orsi, Omar Tabacco, Gabriel Vinderola

Presentación de casos clínicos

e17-e53

¿Cuál es su diagnóstico?

- 67 Alopecia por sífilis**
Paula M. Bellagamba, María A. Calicchio, Fiorella M. Spoltore, Cynthia G. Belo, Paula S. Sandoval, Pablo G. Dei-Cas, Ignacio J. Dei-Cas
- 69 Presentación del nuevo caso clínico**

Artículos seleccionados

e54 Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

- e68 El empleo del carbógeno en las encefalografías en la infancia**
Florencio Escardó, Pedro O. Sagreras

70 Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2021

72 Colaboradores de la sección Artículos seleccionados, año 2021

SUPLEMENTO 1

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- S1 Tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH) en niñas, niños y adolescentes**
Comité Nacional de Endocrinología
- S9 Guías para el diagnóstico y seguimiento de niños y adolescentes portadores de hipertensión portal**
Comité Nacional de Hepatología, Comité Nacional de Gastroenterología
- S19 Guía para el seguimiento de pacientes pediátricos con enfermedad hepática crónica**
Comité Nacional de Hepatología

Editorial (full text in e-version)

- 2 Call for emergency action to limit global temperature increases, restore biodiversity, and protect health**
Lukoye Atwoli, Abdullah H. Baqui, Thomas Benfield, Raffaella Bosurgi, Fiona Godlee, Stephen Hancocks, Richard Horton, Laurie Laybourn-Langton, Carlos A. Monteiro, Ian Norman, Kirsten Patrick, Nigel Praities, Marcel GM Olde Rikkert, Eric J. Rubin, Peush Sahni, Richard Smith, Nick Talley, Sue Turale, Damián Vázquez

Original articles (full text in e-version)

- 6 Detection of critical congenital heart disease among newborns in Argentina through the national surveillance system of congenital heart disease (RENAC)**
Boris Groisman, Pablo Barbero, Rosa Liascovich, Paloma Brun, María P. Bidondo
- 14 Proposal for a short version of an international questionnaire to detect bullying: adaptation to Argentine Spanish language and exploratory factor analysis**
M. Florencia Herrera Bornes, Diego Terceiro, Fernando Vázquez Peña, Natividad Burdisso, Sergio Terrasa
- 21 Usefulness of analytic tests for the diagnosis of cow's milk protein allergy**
M. Cristina Díaz, Alberto J. Lavrut, Pablo Slullitel, M. Verónica Souza
- 30 Feasibility, effectiveness, and satisfaction achieved by the transdisciplinary intervention of a clinical-hospital ethics committee. A qualitative and quantitative study**
Jorge O. Selandari, Manuela de la Portilla, M. Susana Ciruzzi, Claudia Couceiro, Hernán O. García, M. de los Ángeles Iervolino, Daniela N. Marín, Carina Miranda, Luis Novali, Laura Ortega, Corina Ponce, Pablo Puccar, Susana G. Quintana, Estela Rodríguez, Fernanda Ledesma
- 39 Adolescent behaviors during the preventive and mandatory social isolation in Argentina in 2020**
M. de los Ángeles Mauriño, Alfredo Eymann, Noelia Santarsieri, Sara Vainman, Mariana Krauss, Cristina Catsicaris, Valeria Mulli
- 46 Outpatient management of childhood acute diarrhea: survey among pediatricians from a children's hospital in the City of Buenos Aires**
Vanesa E. Castellano, Norberto D. Giglio, Anabella C. Pacchiotti, Ángela Gentile

Brief report (full text in e-version)

- 54 The low incidence of clinically significant heart disease in school-age children following COVID-19**
Adam W. Powell, Christopher J. Statile, Nicolas L. Madsen, Allison A. Divanovic, Sean M. Lang

Special article (full text in e-version)

- e1 Approach to probiotics in pediatrics: the role of *Lactobacillus rhamnosus* GG**
Christian Boggio Marzet, Fernando Burgos, Mónica Del Compare, Ingrid Gerold, Omar Tabacco, Gabriel Vinderola

Reviews (full text in e-version)

- e8 Early programming of hypertension**
Adriana Iturzaeta, María M. Sáenz Tejera
- 59 Lactose intolerance: myths and facts. An update**
M. del Carmen Toca, Adriana Fernández, Marina Orsi, Omar Tabacco, Gabriel Vinderola

Case reports

e17-e53

What is your diagnosis?

- 67 Syphilitic alopecia**
Paula M. Bellagamba, María A. Calicchio, Fiorella M. Spoltore, Cynthia G. Belo, Paula S. Sandoval, Pablo G. Dei-Cas, Ignacio J. Dei-Cas
- 69 New clinical presentation**

Selected papers from current literature

e54 Abstracts and commentaries

Archivos 75 years ago

- e68 The use of carbogen in encephalographies in the childhood**
Florencio Escardó, Pedro O. Sageras

70 List of reviewers 2021

- 72 List of contributors of comments of selected papers from current literature, 2021**

SUPPLEMENT 1

Commissions, Committees and Working Groups

- S1 Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) in childhood and adolescence**
National Committee on Endocrinology
- S9 Guidelines for diagnosis and follow-up of children and adolescents with portal hypertension**
National Committee on Hepatology, National Committee on Gastroenterology
- S19 Guidelines for the follow-up of pediatric patients with chronic liver disease**
National Committee on Hepatology

Llamamiento a adoptar medidas urgentes para limitar los aumentos de temperatura en el mundo, restablecer la diversidad biológica y proteger la salud

Call for emergency action to limit global temperature increases, restore biodiversity, and protect health

Las naciones ricas deben hacer mucho más y con mayor rapidez

Wealthy nations must do much more, much faster

En septiembre del 2021, la Asamblea General de las Naciones Unidas reunió a los países en un momento crucial para organizar la acción colectiva con el propósito de hacer frente a la crisis medioambiental mundial. Se reunirán una vez más en la Conferencia de las Naciones Unidas sobre la Diversidad Biológica, en Kunming (China) y en la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático (CP26), en Glasgow (Escocia). Antes de la celebración de estas reuniones trascendentales, nosotros –los editores de revistas sobre salud de todo el mundo– exigimos medidas urgentes para mantener los aumentos promedio de la temperatura a nivel mundial por debajo de 1,5 °C, detener la destrucción de la naturaleza y proteger la salud.

La salud ya se está deteriorando debido a los aumentos de temperatura a nivel mundial y a la destrucción del mundo natural, una situación que los profesionales de la salud han venido mencionando desde hace varios decenios.¹ La ciencia es inequívoca; un aumento mundial de 1,5 °C por encima del promedio preindustrial y la pérdida continua de la diversidad biológica representan un riesgo de daño catastrófico para la salud que será imposible de revertir.^{2,3} A pesar de la preocupación inevitable en todo el mundo causada por la COVID-19, no podemos esperar a que pase la pandemia para reducir rápidamente las emisiones.

Este editorial, en el que se plantea la gravedad del momento, se publica en varias revistas de salud de todo el mundo. Estamos unidos en el reconocimiento de que nuestra trayectoria actual

solo se revertirá mediante cambios fundamentales y equitativos en la sociedad.

Los riesgos para la salud de los aumentos de la temperatura superiores a 1,5 °C ya son bien conocidos.² En efecto, ningún aumento de la temperatura es “seguro”. En los últimos 20 años, la mortalidad de personas de más de 65 años por causa del calor ha subido en más de 50 %.⁴ Las temperaturas más altas han dado lugar al aumento de la deshidratación y a la insuficiencia renal, a neoplasias de la piel, a infecciones tropicales, a resultados adversos de salud mental, a complicaciones del embarazo, a alergias, así como a morbilidad y mortalidad por problemas cardiovasculares y pulmonares.^{5,6} Los daños afectan desproporcionadamente a los más vulnerables, como los niños, los adultos mayores, las minorías étnicas, las comunidades más pobres y quienes tienen problemas de salud subyacentes.^{2,4}

El calentamiento en todo el mundo es además uno de los factores responsables de la disminución del rendimiento potencial de los principales cultivos a nivel mundial, el cual se ha reducido entre 1,8 % y 5,6 % desde 1981; esto, junto con los efectos del clima extremo y el agotamiento de los suelos, obstaculiza las iniciativas para reducir la desnutrición.⁴ La salud humana requiere ecosistemas que prosperen; la destrucción generalizada de la naturaleza, que abarca los hábitats y las especies, ha erosionado la seguridad del agua y de los alimentos y aumentado las probabilidades de que ocurran pandemias.^{3,7,8}

Las consecuencias de la crisis ambiental recaen de manera desproporcionada en los países y las comunidades cuya contribución al problema ha sido mínima y cuya capacidad para mitigar los daños es mucho menor. Sin embargo, ningún país, por muy rico que sea, podrá estar a salvo de estas repercusiones. Si se permite que las consecuencias recaigan en forma desproporcionada sobre los

* Traducción oficial del artículo original en inglés efectuada por la Organización Panamericana de la Salud. En caso de discrepancia, tendrá prioridad la versión en inglés. Acceso al artículo original: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.122>

más vulnerables, aumentarán los conflictos, la inseguridad alimentaria, los desplazamientos forzados y las zoonosis, con consecuencias graves para todos los países y comunidades. Del mismo modo que sucede con la pandemia de COVID-19, a nivel mundial somos tan fuertes como nuestro miembro más débil.

Los aumentos de temperatura superiores a 1,5 °C incrementan las probabilidades de llegar a los puntos de inflexión en los sistemas naturales que podrían colocar al mundo en una situación sumamente inestable. Esto perjudicaría de manera crucial nuestra capacidad de mitigar los daños y de evitar cambios ambientales catastróficos e incontrolados.^{9,10}

LAS METAS MUNDIALES NO BASTAN

Es alentador que muchos gobiernos, instituciones financieras y empresas estén fijando metas para alcanzar la cifra de cero emisiones netas, incluidas metas para el 2030. El costo de la energía renovable está disminuyendo de manera acelerada. Muchos países buscan proteger por lo menos 30 % de la tierra y los océanos del planeta para el 2030.¹¹

No basta hacer estas promesas. Las metas son fáciles de fijar y difíciles de lograr. Todavía tienen que armonizarse con planes creíbles de corto y más largo plazo para acelerar el uso de tecnologías menos contaminantes y transformar la sociedad. Los planes de reducción de las emisiones no incorporan de manera apropiada las consideraciones relativas a la salud.¹² Preocupa cada vez más que los miembros poderosos de la comunidad mundial empiecen a considerar inevitable, o hasta aceptable, que la temperatura suba por encima de 1,5 °C.¹³ En relación con lo anterior, las estrategias actuales para reducir a cero las emisiones netas hacia mediados del siglo suponen, de manera poco probable, que el mundo logrará incrementar considerablemente su capacidad para extraer los gases de efecto invernadero de la atmósfera.^{14,15}

Esta falta de acción implica que es probable que los aumentos de temperatura sean bastante más altos que los 2 °C,¹⁶ un resultado catastrófico para la estabilidad de la salud y el medioambiente. Hay un factor clave: la destrucción de la naturaleza no tiene la misma importancia que el elemento climático de la crisis; no se ha alcanzado ninguna de las metas mundiales para restaurar la pérdida de diversidad biológica en el 2020.¹⁷ Esta es una crisis medioambiental general.¹⁸

Los profesionales de salud están colaborando

con científicos ambientales, empresas y muchos otros para rechazar la idea de que este resultado es inevitable. Hay que hacer más y hay que hacerlo ya, en Glasgow, en Kunming y en los años inmediatamente posteriores. Nos unimos a los profesionales de salud de todo el mundo, quienes ya han apoyado los llamamientos en pro de una acción acelerada.^{1,19}

La equidad debe ser fundamental en la respuesta mundial. Aportar una proporción justa al esfuerzo mundial significa que los compromisos de reducción deben tener en cuenta la contribución acumulativa e histórica que cada país ha hecho a las emisiones, así como sus emisiones actuales y su capacidad de respuesta. Los países más ricos tendrán que reducir las emisiones más rápidamente, lograr para el 2030 reducciones superiores a las que se han propuesto en la actualidad^{20,21} y alcanzar cero emisiones netas antes del 2050. Es necesario fijar metas y adoptar medidas de emergencia similares con respecto a la pérdida de la diversidad biológica y al aumento de la destrucción del mundo natural.

Para lograr estas metas, los gobiernos deben hacer cambios fundamentales en la manera en que se organiza la economía y la sociedad, así como en la manera en que vivimos. La estrategia actual de alentar a los mercados para que cambien las tecnologías contaminantes por tecnologías más limpias no es suficiente. Los gobiernos deben intervenir para apoyar el rediseño de los sistemas de transporte, las ciudades, la producción y distribución de alimentos, los mercados para las inversiones financieras, los sistemas de salud y mucho más. Se necesita la coordinación mundial para que la prisa por adoptar tecnologías más limpias no conduzca al aumento de la destrucción medioambiental ni a la explotación humana.

Muchos gobiernos hicieron frente a la amenaza de la pandemia de COVID-19 con un financiamiento nunca visto. La crisis medioambiental exige una respuesta similar de emergencia. Hará falta una inversión gigantesca, más allá de lo que se está considerando o ejecutando en cualquier lugar del mundo. Sin embargo, esas inversiones van a generar resultados enormes y positivos tanto para la economía como para la salud, entre los cuales se encuentran empleos de buena calidad, una reducción de la contaminación del aire, un aumento de la actividad física y el mejoramiento de la vivienda y la alimentación. El mejoramiento de la calidad del aire por sí solo lograría beneficios para la salud que compensan fácilmente los costos

mundiales de reducción de las emisiones.²²

Estas medidas también mejorarán los determinantes sociales y económicos de la salud, cuya situación inadecuada podría haber contribuido a que ciertos grupos de la población fuesen más vulnerables que otros a la pandemia de COVID-19.²³ Sin embargo, no es posible lograr cambios si se retorna a las políticas de austeridad perjudiciales o si persisten las grandes desigualdades de riqueza y poder que existen entre los países y dentro de ellos.

LA COOPERACIÓN DEPENDE DE QUE LAS NACIONES RICAS HAGAN MÁS

En particular, los países que han contribuido de manera desproporcionada a la crisis medioambiental deben trabajar más a fin de apoyar a los países de ingresos bajos y medianos en la creación de sociedades más limpias, más sanas y más resilientes. Los países de ingresos altos deben cumplir y superar su compromiso pendiente de aportar US\$ 1000 millones anuales, para compensar cualquier insuficiencia ocurrida en el 2020, y aumentar sus contribuciones hasta el 2025 y los años posteriores. El financiamiento deberá distribuirse por igual entre la mitigación y la adaptación, lo que incluirá mejorar la resiliencia de los sistemas de salud.

El financiamiento deberá hacerse mediante subvenciones y no con préstamos, para crear capacidad local y empoderar realmente a las comunidades, lo cual deberá estar unido a la condonación de las deudas grandes, que limitan las acciones de tantos países de ingresos bajos. Deberá organizarse financiamiento adicional para compensar las pérdidas y los daños inevitables derivados de la crisis medioambiental.

En nuestra calidad de profesionales de la salud, debemos hacer todo lo que esté a nuestro alcance para apoyar la transición a un mundo sostenible, más justo, resiliente y con más salud. Además de participar en la reducción del daño ocasionado por la crisis medioambiental, debemos contribuir con dinamismo a la prevención de otros daños en todo el mundo y actuar sobre las causas originarias de la crisis. Debemos responsabilizar a los líderes mundiales y seguir concientizando a otros acerca de los riesgos para la salud resultantes de la crisis. Debemos participar en la tarea de establecer sistemas de salud sostenibles desde el punto de vista medioambiental antes del 2040, sin dejar de reconocer que esto significará cambiar la práctica clínica. Las instituciones de salud ya han retirado

más de \$ 42 mil millones de los activos que habían invertido en combustibles fósiles; otros deben seguir este ejemplo.⁴

La mayor amenaza para la salud pública mundial es que los líderes mundiales sigan fracasando en los esfuerzos por mantener el aumento de la temperatura a nivel mundial por debajo de 1,5 °C y por restaurar la naturaleza. Deberán hacerse cambios urgentes que abarquen a toda la sociedad, ya que ellos conducirán a un mundo más justo y con mejor salud. Nosotros, como editores de las revistas de salud, hacemos un llamamiento a los gobiernos y a otros líderes para que actúen, lo cual marcará el 2021 como el año en el que, finalmente, el mundo cambió su curso.

Lukoye Atwoli¹, Abdullah H. Baqui²,
Thomas Benfield³, Raffaella Bosurgi⁴,
Fiona Godlee⁵, Stephen Hancocks⁶, Richard Horton⁷,
Laurie Laybourn-Langton⁸,
Carlos A. Monteiro⁹, Ian Norman¹⁰,
Kirsten Patrick¹¹, Nigel Praities¹²,
Marcel GM Olde Rikkert¹³, Eric J. Rubin¹⁴,
Peush Sahni¹⁵, Richard Smith¹⁶, Nick Talley¹⁷,
Sue Turale¹⁸, Damián Vázquez¹⁹

¹ Editor jefe, *East African Medical Journal*;

² Editor jefe, *Journal of Health, Population and Nutrition*; ³

Editor jefe, *Danish Medical Journal*;

⁴ Editor jefe, *PLOS Medicine*; ⁵ Editor jefe, *The BMJ*;

⁶ Editor jefe, *British Dental Journal*;

⁷ Editor jefe, *The Lancet*; ⁸

Asesor principal, UK Health Alliance on Climate Change;

⁹ Editor jefe, *Revista de Saúde Pública*;

¹⁰ Editor jefe, *International Journal of Nursing Studies*; ¹¹

Editor jefe interino, CMAJ;

¹² Editor ejecutivo, *Pharmaceutical Journal*;

¹³ Editor jefe, *Dutch Journal of Medicine*;

¹⁴ Editor jefe, *NEJM*;

¹⁵ Editor jefe, *National Medical Journal of India*;

¹⁶ Presidente, UK Health Alliance on Climate Change;

¹⁷ Editor jefe, *Medical Journal of Australia*;

¹⁸ Editor jefe, *International Nursing Review*;

¹⁹ Editor jefe, *Revista Panamericana de Salud Pública*.

Correspondencia: Laurie Laybourn:

laurie.laybourn@ukhealthalliance.org

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.2>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.2>

Cómo citar: Atwoli L, Baqui AH, Benfield T, Bosurgi R, et al. Llamamiento a adoptar medidas urgentes para limitar los aumentos de temperatura en el mundo, restablecer la diversidad biológica y proteger la salud. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):2-5.

Conflictos de intereses:

Hemos leído y entendido la política del BMJ acerca de la declaración de intereses y FG forma parte del comité ejecutivo de la *UK Health Alliance on Climate Change* y es miembro del consejo de administración del *Eden Project*. RS es presidente de la organización *Patients Know Best*, tiene acciones en el *UnitedHealth Group*, ha trabajado como consultor para Oxford Pharmagenesis y preside la *Lancet Commission of the Value of Death*. Ningún otro declarado.

Procedencia y arbitraje

Manuscrito comisionado; no revisado por expertos independientes.

Declaración

Este editorial se está publicando simultáneamente en numerosas revistas internacionales. Sírvase ver la lista completa aquí:
<https://www.bmj.com/content/full-list-authors-and-signatories-climate-emergency-editorial-september-2021>

REFERENCIAS

1. In support of a health recovery. [Consulta: 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://healthyrecovery.net>
2. Intergovernmental Panel on Climate Change. Summary for policymakers. In: Masson-Delmonte V, Zhai P, Pörtner HO, Roberts D, et al (eds). Global warming of 1.5°C. An IPCC special report on the impacts of global warming of 1.5°C above pre-industrial levels and related global greenhouse gas emission pathways, in the context of strengthening the global response to the threat of climate change, sustainable development, and efforts to eradicate poverty. Geneva: World Meteorological Organization, 2018. [Consulta: 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ipcc.ch/sr15/>
3. Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services. Summary for policymakers: the global assessment report on biodiversity and ecosystem services. 2019. [Consulta: 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://ipbes.net/sites/default/files/inline/files/ipbes_global_assessment_report_summary_for_policymakers.pdf
4. Watts N, Amann M, Arnell N, Ayeb-Karlsson S, et al. The 2020 report of the Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crises. *Lancet*. 2021;397(10269):129-70.
5. Rocque RJ, Beaudoin C, Ndjaboue R, Cameron L, et al. Health effects of climate change: an overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2021;11(6):e046333.
6. Haines A, Ebi K. The imperative for climate action to protect health. *N Engl J Med*. 2019;380(3):263-73.
7. United Nations Environment Programme and International Livestock Research Institute. Preventing the next pandemic: zoonotic diseases and how to break the chain of transmission. Nairobi: UNEP, 2020. [Consulta: 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cbd.int/doc/c/084c/e8fd/84ca7fe0e19e69967bb9fb73/unep-sa-sbstta-sbi-02-en.pdf>
8. IPCC. 2019: Summary for policymakers. In: Arneth A, Barbosa H, Benton T, Calvin K et al. Climate change and land: an IPCC special report on climate change, desertification, land degradation, sustainable land management, food security, and greenhouse gas fluxes in terrestrial ecosystems. [Consulta: 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ipcc.ch/srccl/chapter/summary-for-policymakers/>
9. Lenton TM, Rockström J, Gaffney O, Rahmstorf S, et al. Climate tipping points—too risky to bet against. *Nature*. 2019;575(7784):592-5.
10. Wunderling N, Donges JF, Kurths J, Winkelmann R. Interacting tipping elements increase risk of climate domino effects under global warming. *Earth Syst Dynam*. 2021;12: 601-19.
11. High Ambition Coalition. [Consulta: 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.hacforclimateandpeople.org>
12. Global Climate and Health Alliance. Are national climate commitments enough to protect our health? [Consulta: 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://climateandhealthalliance.org/wp-content/uploads/2021/09/GCHAJ8970-NDC-Barchart-70-countries-RCS-1.pdf>
13. Carbon Brief. Climate strikers: Open letter to EU leaders on why their new climate law is 'surrender.' 2020. [Consulta: 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.carbonbrief.org/climate-strikers-open-letter-to-eu-leaders-on-why-their-new-climate-law-is-surrender>
14. Fajardy M, Köberle A, MacDowell N, Fantuzzi A. BECCS deployment: a reality check. *Grantham Institute Briefing*. 2019: paper 28. [Consulta: 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/grantham-institute/publications/briefing-papers/BECCS-deployment---a-reality-check.pdf>
15. Anderson K, Peters G. The trouble with negative emissions. *Science*. 2016;354(6309):182-3.
16. Climate action tracker. [Consulta: 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://climateactiontracker.org>
17. Secretariat of the Convention on Biological Diversity. Global biodiversity outlook 5. 2020. [Consulta: 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cbd.int/gbo5>
18. Steffen W, Richardson K, Rockström J, Cornell S, et al. Sustainability. Planetary boundaries: guiding human development on a changing planet. *Science*. 2015;347(6223):1259855.
19. UK Health Alliance on Climate Change. Our calls for action. [Consulta: 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ukhealthalliance.org/cop26/>
20. Climate Action Tracker. Warming projections global update: May 2021. [Consulta: 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://climateactiontracker.org/documents/853/CAT_2021-05-04_Briefing_Global_Update_Climate-Summit-Momentum.pdf
21. United Nations Environment Programme. Emissions gap report 2020. Nairobi: UNEP, 2020.
22. Markandya A, Sampedro J, Smith SJ, van Dingenen R, et al. Health co-benefits from air pollution and mitigation costs of the Paris Agreement: a modelling study. *Lancet Planet Health*. 2018;2(3):e126-33.
23. Paremoer L, Nandi S, Serag H, Baum F. Covid-19 pandemic and the social determinants of health. *BMJ*. 2021;372:n129.

Call for emergency action to limit global temperature increases, restore biodiversity, and protect health

Wealthy nations must do much more, much faster

The UN General Assembly in September 2021 will bring countries together at a critical time for marshalling collective action to tackle the global environmental crisis. They will meet again at the biodiversity summit in Kunming, China, and the climate conference (COP26) in Glasgow, UK. Ahead of these pivotal meetings, we –the editors of health journals worldwide– call for urgent action to keep average global temperature increases below 1.5°C, halt the destruction of nature, and protect health.

Health is already being harmed by global temperature increases and the destruction of the natural world, a state of affairs health professionals have been bringing attention to for decades.¹ The science is unequivocal; a global increase of 1.5°C above the pre-industrial average and the continued loss of biodiversity risk catastrophic harm to health that will be impossible to reverse.^{2,3} Despite the world's necessary preoccupation with covid-19, we cannot wait for the pandemic to pass to rapidly reduce emissions.

Reflecting the severity of the moment, this editorial appears in health journals across the world. We are united in recognising that only fundamental and equitable changes to societies will reverse our current trajectory.

The risks to health of increases above 1.5°C are now well established.² Indeed, no temperature rise is “safe.” In the past 20 years, heat related mortality among people aged over 65 has increased by more than 50%.⁴ Higher temperatures have brought increased dehydration and renal function loss, dermatological malignancies, tropical infections, adverse mental health outcomes, pregnancy complications, allergies, and cardiovascular and pulmonary morbidity and mortality.^{5,6} Harms disproportionately affect the most vulnerable, including among children, older populations, ethnic minorities, poorer communities, and those with underlying health problems.^{2,4}

Global heating is also contributing to the decline in global yield potential for major crops, falling by 1.8-5.6% since 1981; this, together with the effects of extreme weather and soil depletion, is hampering efforts to reduce undernutrition.⁴

Thriving ecosystems are essential to human health, and the widespread destruction of nature, including habitats and species, is eroding water and food security and increasing the chance of pandemics.^{3,7,8}

The consequences of the environmental crisis fall disproportionately on those countries and communities that have contributed least to the problem and are least able to mitigate the harms. Yet no country, no matter how wealthy, can shield itself from these impacts. Allowing the consequences to fall disproportionately on the most vulnerable will breed more conflict, food insecurity, forced displacement, and zoonotic disease –with severe implications for all countries and communities. As with the covid-19 pandemic, we are globally as strong as our weakest member.

Rises above 1.5°C increase the chance of reaching tipping points in natural systems that could lock the world into an acutely unstable state. This would critically impair our ability to mitigate harms and to prevent catastrophic, runaway environmental change.^{9,10}

GLOBAL TARGETS ARE NOT ENOUGH

Encouragingly, many governments, financial institutions, and businesses are setting targets to reach net-zero emissions, including targets for 2030. The cost of renewable energy is dropping rapidly. Many countries are aiming to protect at least 30% of the world's land and oceans by 2030.¹¹

These promises are not enough. Targets are easy to set and hard to achieve. They are yet to be matched with credible short and longer term plans to accelerate cleaner technologies and transform societies. Emissions reduction plans do not adequately incorporate health considerations.¹² Concern is growing that temperature rises above 1.5°C are beginning to be seen as inevitable, or even acceptable, to powerful members of the global community.¹³ Relatedly, current strategies for reducing emissions to net zero by the middle of the century implausibly assume that the world will acquire great capabilities to remove greenhouse gases from the atmosphere.^{14,15}

This insufficient action means that temperature increases are likely to be well in excess of

2°C,¹⁶ a catastrophic outcome for health and environmental stability. Critically, the destruction of nature does not have parity of esteem with the climate element of the crisis, and every single global target to restore biodiversity loss by 2020 was missed.¹⁷ This is an overall environmental crisis.¹⁸

Health professionals are united with environmental scientists, businesses, and many others in rejecting that this outcome is inevitable. More can and must be done now –in Glasgow and Kunming– and in the immediate years that follow. We join health professionals worldwide who have already supported calls for rapid action.^{1,19}

Equity must be at the centre of the global response. Contributing a fair share to the global effort means that reduction commitments must account for the cumulative, historical contribution each country has made to emissions, as well as its current emissions and capacity to respond. Wealthier countries will have to cut emissions more quickly, making reductions by 2030 beyond those currently proposed^{20,21} and reaching net-zero emissions before 2050. Similar targets and emergency action are needed for biodiversity loss and the wider destruction of the natural world.

To achieve these targets, governments must make fundamental changes to how our societies and economies are organised and how we live. The current strategy of encouraging markets to swap dirty for cleaner technologies is not enough. Governments must intervene to support the redesign of transport systems, cities, production and distribution of food, markets for financial investments, health systems, and much more. Global coordination is needed to ensure that the rush for cleaner technologies does not come at the cost of more environmental destruction and human exploitation.

Many governments met the threat of the covid-19 pandemic with unprecedented funding. The environmental crisis demands a similar emergency response. Huge investment will be needed, beyond what is being considered or delivered anywhere in the world. But such investments will produce huge positive health and economic outcomes. These include high quality jobs, reduced air pollution, increased physical activity, and improved housing and diet. Better air quality alone would realise health benefits that easily offset the global costs of emissions reductions.²²

These measures will also improve the social and economic determinants of health, the poor state of which may have made populations more vulnerable to the covid-19 pandemic.²³ But the changes cannot be achieved through a return to damaging austerity policies or the continuation of the large inequalities of wealth and power within and between countries.

COOPERATION HINGES ON WEALTHY NATIONS DOING MORE

In particular, countries that have disproportionately created the environmental crisis must do more to support low and middle income countries to build cleaner, healthier, and more resilient societies. High income countries must meet and go beyond their outstanding commitment to provide \$100bn a year, making up for any shortfall in 2020 and increasing contributions to and beyond 2025. Funding must be equally split between mitigation and adaptation, including improving the resilience of health systems.

Financing should be through grants rather than loans, building local capabilities and truly empowering communities, and should come alongside forgiving large debts, which constrain the agency of so many low income countries. Additional funding must be marshalled to compensate for inevitable loss and damage caused by the consequences of the environmental crisis.

As health professionals, we must do all we can to aid the transition to a sustainable, fairer, resilient, and healthier world. Alongside acting to reduce the harm from the environmental crisis, we should proactively contribute to global prevention of further damage and action on the root causes of the crisis. We must hold global leaders to account and continue to educate others about the health risks of the crisis. We must join in the work to achieve environmentally sustainable health systems before 2040, recognising that this will mean changing clinical practice. Health institutions have already divested more than \$42bn of assets from fossil fuels; others should join them.⁴

The greatest threat to global public health is the continued failure of world leaders to keep the global temperature rise below 1.5°C and to restore nature. Urgent, society-wide changes must be made and will lead to a fairer and healthier world. We, as editors of health journals, call for governments and other leaders to act,

marking 2021 as the year that the world finally changes course. ■

Lukoye Atwoli¹, Abdullah H. Baqui²,
Thomas Benfield³, Raffaella Bosurgi⁴,
Fiona Godlee⁵, Stephen Hancocks⁶, Richard Horton⁷,
Laurie Laybourn-Langton⁸,
Carlos A. Monteiro⁹, Ian Norman¹⁰,
Kirsten Patrick¹¹, Nigel Praities¹²,
Marcel GM Olde Rikkert¹³, Eric J. Rubin¹⁴,
Peush Sahni¹⁵, Richard Smith¹⁶, Nick Talley¹⁷,
Sue Turale¹⁸, Damián Vázquez¹⁹

¹ Editor in chief, East African Medical Journal;

² Editor in chief, Journal of Health,
Population and Nutrition;

³ Editor in chief, Danish Medical Journal;

⁴ Editor in chief, PLOS Medicine;

⁵ Editor in chief, The BMJ;

⁶ Editor in chief, British Dental Journal;

⁷ Editor in chief, The Lancet;

⁸ Senior adviser, UK Health Alliance on Climate Change;

⁹ Editor in chief, Revista de Saúde Pública;

¹⁰ Editor in chief, International Journal of Nursing Studies;

¹¹ Interim editor in chief, CMAJ;

¹² Executive editor, Pharmaceutical Journal;

¹³ Editor in chief, Dutch Journal of Medicine;

¹⁴ Editor in chief, NEJM;

¹⁵ Editor in chief, National Medical Journal of India; ¹⁶

Chair, UK Health Alliance on Climate Change;

¹⁷ Editor in chief, Medical Journal of Australia;

¹⁸ Editor in chief, International Nursing Review;

¹⁹ Editor in chief, Pan American Journal of Public Health.

E-mail address: Laurie Laybourn:

laurie.laybourn@ukhealthalliance.org

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.2>

To cite: Atwoli L, Baqui AH, Benfield T, Bosurgi R, et al. Call for emergency action to limit global temperature increases, restore biodiversity, and protect health. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):2-5.

Competing interests.

We have read and understood BMJ policy on declaration of interests and FG serves on the executive committee for the UK Health Alliance on Climate Change and is a Trustee of the Eden Project. RS is the chair of Patients Know Best, has stock in UnitedHealth Group, has done consultancy work for Oxford Pharmagenesis, and is chair of the Lancet Commission of the Value of Death. None further declared.

Provenance and peer review.

Commissioned; not externally peer reviewed.

Disclaimer.

This editorial is being published simultaneously in many international journals. Please see the full list here: <https://www.bmj.com/content/full-list-authors-and-signatories-climate-emergency-editorial-september-2021>

REFERENCES

1. In support of a health recovery. <https://healthyrecovery.net>
2. Intergovernmental Panel on Climate Change. Summary for policy-makers. In: Global warming of 1.5°C. An IPCC special report on the impacts of global warming of 1.5°C above pre-industrial levels and related global greenhouse gas emission pathways, in the context of strengthening the global response to the threat of climate change, sustainable development, and efforts to eradicate poverty. 2018. <https://www.ipcc.ch/sr15/>
3. Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services. Summary for policymakers: the global assessment report on biodiversity and ecosystem services. 2019. https://ipbes.net/sites/default/files/2020-02/ipbes_global_assessment_report_summary_for_policymakers_en.pdf
4. Watts N, Amann M, Arnell N, et al. The 2020 report of the Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crises. *Lancet* 2021;397:129-70. PubMed
5. Rocque RJ, Beaudoin C, Ndjaboue R, et al. Health effects of climate change: an overview of systematic reviews. *BMJ Open* 2021;11:e046333. doi:10.1136/bmjopen-2020-046333 PubMed
6. Haines A, Ebi K. The imperative for climate action to protect health. *N Engl J Med* 2019;380:263-73. PubMed
7. United Nations Environment Programme and International Livestock Research Institute. Preventing the next pandemic: zoonotic diseases and how to break the chain of transmission. 2020. https://72d37324-5089-459c-8f70-271d19427cf2.filesusr.com/ugd/056cf4_b5b2fc067f094dd3b2250cda15c47acd.pdf
8. IPCC. 2019: Summary for policymakers. In: Climate change and land: an IPCC special report on climate change, desertification, land degradation, sustainable land management, food security, and greenhouse gas fluxes in terrestrial ecosystems. Forthcoming.
9. Lenton TM, Rockström J, Gaffney O, et al. Climate tipping points—too risky to bet against. *Nature* 2019;575:592-5. PubMed
10. Wunderling N, Donges JF, Kurths J, Winkelman R. Interacting tipping elements increase risk of climate domino effects under global warming. *Earth System Dynamics Discussions*, 2020: 1-21.
11. High Ambition Coalition. <https://www.hacfornatureandpeople.org>
12. Global Climate and Health Alliance. Are national climate commitments enough to protect our health? <https://climateand-healthalliance.org/initiatives/healthy-ndcs/ndc-scorecards/>
13. Climate strikers: Open letter to EU leaders on why their new climate law is 'surrender.' Carbon Brief 2020. <https://www.carbonbrief.org/climate-strikers-open-letter-to-eu-leaders-on-why-their-new-climate-law-is-surrender>
14. Fajardy M, Köberle A, MacDowell N, Fantuzzi A. "BECCS deployment: a reality check." Grantham Institute briefing paper 28, 2019. <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/grantham-institute/publications/briefing-papers/BECCS-deployment---a-reality-check.pdf>

15. Anderson K, Peters G. The trouble with negative emissions. *Science* 2016;354:182-3. PubMed
16. Climate action tracker. <https://climateactiontracker.org>
17. Secretariat of the Convention on Biological Diversity. Global biodiversity outlook 5. 2020. <https://www.cbd.int/gbo5>
18. Steffen W, Richardson K, Rockström J, et al. Sustainability. Planetary boundaries: guiding human development on a changing planet. *Science* 2015;347:1259855. doi:10.1126/science.1259855 PubMed
19. UK Health Alliance. Our calls for action. <http://www.ukhealthalliance.org/cop26/>
20. Climate Action Tracker. Warming projections global update: May 2021. [https://climateactiontracker.org/](https://climateactiontracker.org/documents/853/CAT_2021-05-04_Briefing_Global-Update_Climate-Summit-Momentum)
21. United Nations Environment Programme. Emissions gap report 2020. UNEP, 2020.
22. Markandya A, Sampedro J, Smith SJ, et al. Health co-benefits from air pollution and mitigation costs of the Paris Agreement: a modelling study. *Lancet Planet Health* 2018;2:e126-33. doi:10.1016/S2542-5196(18)30029-9 PubMed
23. Paremoer L, Nandi S, Serag H, Baum F. Covid-19 pandemic and the social determinants of health. *BMJ* 2021;372:n129. PubMed

Detección de cardiopatías congénitas críticas en recién nacidos en Argentina a través del sistema nacional de vigilancia de anomalías congénitas (RENAC)

Detection of critical congenital heart disease among newborns in Argentina through the national surveillance system of congenital heart disease (RENAC)

Boris Groisman^{a,b} , Pablo Barbero^a , Rosa Liascovich^{a,b} , Paloma Brun^{a,c},
María P. Bidondo^{a,d} 

RESUMEN

Introducción. Las cardiopatías congénitas críticas (CCC) son las anomalías estructurales del corazón ductus-dependientes, que pueden llevar a la muerte o requieren tratamiento invasivo en el primer mes de vida.

Objetivo. Conocer la prevalencia y distribución de CCC en recién nacidos de Argentina, en comparación con otros países, y la proporción de detección prenatal y de mortalidad perinatal.

Material y métodos. Se utilizó material de la Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC) del período 2009-2018, y de otros sistemas de vigilancia de Estados Unidos (EE. UU.), Europa y Colombia. Para Argentina se analizó la proporción de detección prenatal, mortalidad perinatal y prevalencia de recién nacidos con CCC según jurisdicción y subsector de salud.

Resultados. Prevalencia de CCC de 11,46 (IC95 %: 11,02-11,92) cada 10 000 nacimientos. El 43,93 % tuvo detección prenatal y la mortalidad perinatal fue del 25 %. La tetralogía de Fallot fue el defecto específico más frecuente. La prevalencia de CCC y el porcentaje de detección prenatal fue significativamente menor en el subsector público, mientras que la mortalidad perinatal fue mayor en este subsector. La prevalencia de CCC observada fue menor que en los registros de EE. UU. (NBDPN) y Europa (EUROCAT). El registro de Bogotá mostró prevalencias específicas diferentes.

Conclusión. La prevalencia de CCC es más baja que la observada en otros países, y aún menor en el sector público de Argentina. Se enfatiza la necesidad de mejorar la detección prenatal e implementar la oximetría de pulso en recién nacidos como prueba de tamizaje obligatorio y universal.

Palabras clave: cardiopatía congénita, Argentina, prevalencia, diagnóstico prenatal, mortalidad.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.6>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.6>

Cómo citar: Groisman B, Barbero P, Liascovich R, Brun P, Bidondo MP. Detección de cardiopatías congénitas críticas en recién nacidos en Argentina a través del sistema nacional de vigilancia de anomalías congénitas (RENAC). Arch Argent Pediatr 2022;120(1):6-13.

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas (CC) son las anomalías congénitas más frecuentes¹ dada su gravedad, son la primera causa de muerte por anomalías congénitas,² y se les atribuye hasta el 10 % de todas las defunciones infantiles.³

Las CC críticas (CCC) son aquellas anomalías estructurales del corazón ductus-dependientes, que pueden llevar a la muerte o requieren procedimientos invasivos (cirugía o cateterismo cardíaco) en los primeros 28 días de vida.³ La mayoría de las CCC son susceptibles de tratamiento, pero el mal estado clínico en el momento de la cirugía aumenta la mortalidad.² La detección temprana es necesaria para disminuir la morbilidad; para lograr este objetivo hay dos intervenciones: el diagnóstico prenatal y el tamizaje con oximetría de pulso.

En el 2018, Argentina presentó una mortalidad infantil de 8,9 cada 1000 nacimientos y las anomalías congénitas representaron el 28 % de estas defunciones.⁴ En un estudio previo, se observó que las CC fueron la primera causa de muerte por anomalías congénitas.⁵

- a. Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC). Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud Dr. Carlos G. Malbrán, Argentina.
- b. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina (CONICET), Argentina.
- c. Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.
- d. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

Correspondencia:
Boris Groisman:
bgroisman@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 29-1-2021
Aceptado: 18-5-2021

Los objetivos de este trabajo fueron conocer la prevalencia de CCC en recién nacidos reportados a la Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC) –a nivel nacional, por jurisdicción y según tipo de institución de nacimiento–, la proporción de casos detectados en el período prenatal y comparar estos resultados con los observados en otros países.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, de corte transversal. Se utilizaron datos de la RENAC, desde el 1 de noviembre de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2018. La RENAC es el sistema nacional de vigilancia hospitalaria de anomalías congénitas estructurales mayores, que opera desde 2009 en hospitales con maternidad, en las 24 jurisdicciones del país. Actualmente, forman parte de RENAC 161 establecimientos: 135 del subsector público y 26 del subsector privado y obras sociales (OO. SS.), con una cobertura de aproximadamente 280 000 nacimientos por año, lo que representa el 39 % del total en el país. Los referentes de RENAC en cada institución son mayoritariamente neonatólogos que envían en forma mensual informes a la coordinación, siguiendo una metodología estandarizada. Los informes incluyen una descripción de los casos y un conjunto de variables, así como el número total mensual de nacimientos de cada hospital.⁶ Cada caso se codifica en la coordinación utilizando la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (CIE-10) con la modificación del *Royal College of Pediatrics and Child Health*. La RENAC incluye todos los recién nacidos y fetos muertos con anomalías congénitas detectados en la institución hasta el alta, fallecimiento o derivación de los recién nacidos de la maternidad.

Para este estudio se seleccionaron los recién nacidos y fetos muertos que presentaron las siguientes CCC: hipoplasia de corazón izquierdo (Q23.4), coartación de aorta (Q25.1), interrupción del arco aórtico (Q25.2), atresia tricuspídea (Q22.41), atresia pulmonar con tabique intacto (Q22.00), tetralogía de Fallot (Q21.3), transposición de las grandes arterias (Q20.3), tronco arterioso único (Q20.0), doble salida de ventrículo derecho (DSVD) (Q20.1), anomalía total del retorno venoso (Q26.2), anomalía de Ebstein (Q22.5) y ventrículo único (Q20.4). Se calculó la prevalencia al nacimiento para el total del país y por jurisdicción. Las prevalencias se midieron como la proporción de casos sobre el número total de nacimientos en los establecimientos

participantes, con intervalos de confianza del 95 % según la distribución de Poisson, usando el *software* STATA 12^a.

Se calculó, además, la proporción de casos con CCC que tuvieron detección prenatal (DPN) para el período 2013-2018, porque esta variable no se había incluido inicialmente en los informes de la RENAC. Se analizó el porcentaje de muertes perinatales, computado como la suma de los fetos muertos y los recién nacidos vivos con CCC fallecidos antes del alta, sobre el total de casos con CCC.

Para evaluar la tendencia de la prevalencia de CCC y el DPN, se realizó una prueba de chi-cuadrado para tendencias, considerando un nivel alfa de 0,05.

Se estimó el número total de casos nacidos anualmente en Argentina extrapolando la prevalencia observada al total de nacimientos en el país en el año 2018 reportado en las estadísticas vitales.⁴

Según la presentación clínica, los casos se clasificaron: a) aislados: cuando el paciente presentó una o más CCC no asociada con otra anomalía congénita mayor extracardíaca; b) múltiple: cuando el paciente presentó una o más CCC asociada con otra anomalía congénita extracardíaca, o cuadro de una asociación reconocida (p. ej., VACTER), pero de etiología no definida y c) sindrómico: cuando el paciente presentó una o más CCC con una etiología identificada, ya sea genética o ambiental.

Los resultados se compararon con los datos de otros sistemas de vigilancia de anomalías congénitas: la Red Nacional de Prevención de Defectos Congénitos (NBDPN, por su sigla en inglés),⁷ la Vigilancia Europea de Anomalías Congénitas (EUROCAT, por su sigla en inglés)⁸ y el Registro de Bogotá, Colombia.⁹ La NBDPN es una red de registros estatales de EE. UU. La EUROCAT es la red de registros europeos poblacionales de anomalías congénitas. El registro de Bogotá utiliza la metodología de casos y controles con base en 7 hospitales de esa ciudad. Para la comparación entre la RENAC, la NBDPN, la EUROCAT y Bogotá, se utilizaron las razones de prevalencia (RP), que fueron calculadas como el cociente entre la prevalencia de CCC en la RENAC y la prevalencia de CCC en los otros sistemas.

RESULTADOS

Durante el período octubre 2009 a diciembre 2018 se evaluaron 2 202 994 recién nacidos en los establecimientos de salud participantes y se

detectaron 2525 casos con CCC, resultando una prevalencia de 11,46 cada 10 000 nacimientos (IC95 %: 11,02-11,92). Según este valor de prevalencia, se estimó un total de 775 recién nacidos con CCC por año en Argentina.

Según la forma de presentación clínica, se observaron 1814 (71,84 %) casos aislados, 519 (20,55 %) con anomalías múltiples y 192 (7,60 %) que formaron parte de síndromes.

La prevalencia de CCC y DPN fueron significativamente menores en el subsector público, mientras que la mortalidad perinatal fue levemente mayor en este subsector, aunque sin significancia estadística (Tabla 1).

No se observó una tendencia (período 2009-2018) de la prevalencia de CCC al nacimiento, en ambos subsectores (prueba de chi-cuadrado para tendencias $p > 0,05$). La tendencia (período 2013-

2018) del porcentaje de DPN tanto en el subsector público como en el privado/OO. SS. ha ido en ascenso (prueba de chi-cuadrado para tendencias $p < 0,05$ (Figura 1).

Se observó heterogeneidad entre las jurisdicciones en las prevalencias, la mortalidad perinatal y el porcentaje de DPN (Tabla 2).

La tetralogía de Fallot fue la CCC específica más frecuente. La anomalía de Ebstein fue la CCC específica que en mayor porcentaje se presentó en forma aislada, mientras que la DSVD fue la más frecuentemente asociada a síndromes o a cuadros de anomalías múltiples (Tabla 3).

La prevalencia de CCC en la RENAC fue aproximadamente la mitad de la observada en los registros de EE. UU. (NBDPN) y de Europa (EUROCAT) (Tabla 4). En cuanto a las CCC específicas, todas fueron también más

TABLA 1. Prevalencia, detección prenatal y muertes perinatales de cardiopatías congénitas críticas según subsector (RENAC, 2013-2018)

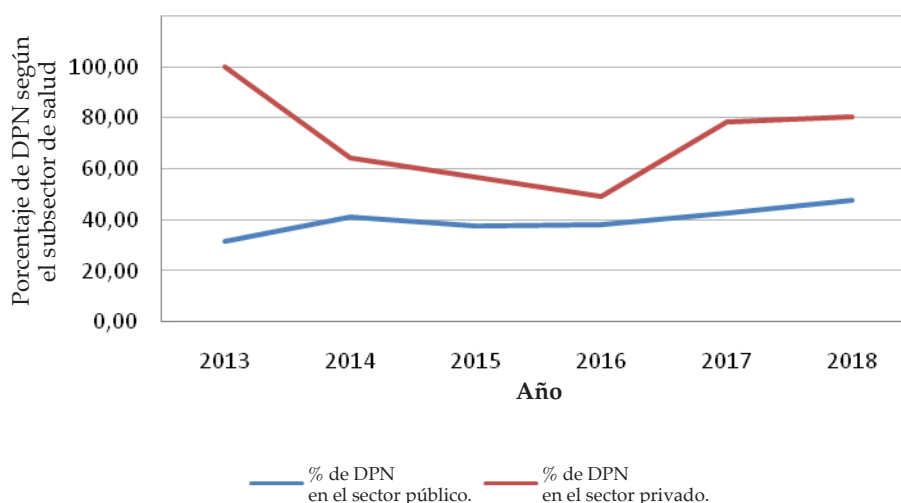
Subsector	Público	Privado y OO. SS.	Total
Prevalencia $\times 10\,000$ (IC95 %)	11,07 (10,56-11,61)	16,53 (14,83-18,38)**	11,46 (11,02-11,92)
Detección prenatal (%)	39,82	64,91	43,93
Muertes perinatales (%)*	25,15	24,27	25,03

*Fetos muertos + recién nacidos vivos fallecidos antes del alta de la maternidad.

** Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

RENAC: Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina OO. SS.: obras sociales; IC95 %: intervalo de confianza del 95 %.

FIGURA 1. Detección prenatal de cardiopatías congénitas críticas según subsector (2013-2018)



DPN: detección prenatal.

TABLA 2. Prevalencia, detección prenatal y muertes perinatales de cardiopatías congénitas críticas según jurisdicción (RENAC, 2009-2018)

Jurisdicción	Casos con CCC (n)	Nacimientos	Prevalencia × 10 000 (IC95 %)		Muertes perinatales (%)	DPN (%)
Buenos Aires	790	673 683	11,73	10,92-12,57	21,65	41,09
CABA	474	303 329	15,63	14,25-17,10	23,63	62,28
Catamarca	22	22 478	9,79	6,13-14,82	18,18	5,56
Chaco	48	78 407	6,12	4,51-8,12	27,08	44,12
Chubut	26	26 176	9,93	6,49-14,55	11,54	4,00
Córdoba	174	111 235	15,64	13,40-18,15	22,99	63,76
Corrientes	39	41 090	9,49	6,75-12,98	38,46	11,43
Entre Ríos	47	47 855	9,82	7,22-13,06	19,15	13,16
Formosa	12	32 732	3,67	1,89-6,40	41,67	33,33
Jujuy	38	52 558	7,23	5,12-9,92	36,84	29,63
La Pampa	18	13 420	13,41	7,95-21,20	22,22	16,67
La Rioja	24	23 020	10,43	6,68-15,51	37,50	18,18
Mendoza	101	86 867	11,63	9,47-14,13	14,85	32,94
Misiones	95	95 386	9,96	8,06-12,18	29,47	34,62
Neuquén	38	36 640	10,37	7,34-14,24	34,21	38,89
Río Negro	21	20 234	10,38	6,42-15,86	9,52	31,25
Salta	102	105 738	9,65	7,87-11,71	41,18	40,51
San Juan	55	56 245	9,78	7,37-12,73	29,09	23,91
San Luis	23	27 664	8,31	5,27-12,48	34,78	61,11
Santa Cruz	16	11 240	14,23	8,14-23,12	18,75	7,69
Santa Fe	159	148 183	10,73	9,13-12,53	28,3	45,52
Santiago del Estero	40	51 469	7,77	5,55-10,58	42,5	19,23
Tierra del Fuego	11	9136	12,04	6,01-21,54	0	33,33
Tucumán	152	128 209	11,86	10,05-13,9	28,95	52,59
Total	2525	2 202 994	11,46	11,02-11,92	25,03	43,93

RENAC: Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina, CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CCC: cardiopatías congénitas críticas, DPN: detección prenatal, IC95 %: intervalo de confianza del 95 %.

TABLA 3. Prevalencia, forma de presentación clínica y detección prenatal de cardiopatías congénitas críticas específicas (RENAC, 2009-2018)

Cardiopatía congénita crítica	N.º de casos	Prevalencia × 100 000 (IC95 %)	Presentación clínica (%)			% DPN*
			Aislada	Múltiple	Sindrómica	
Tetralogía de Fallot	435	19,75 (17,93-21,69)	64,37	22,76	12,87	32,87
Transposición de los grandes vasos	428	19,43 (17,63-21,36)	80,84	14,95	4,21	28,97
Coartación de aorta	417	18,93 (17,16-20,84)	70,98	21,34	7,67	26,62
Corazón izquierdo hipoplásico	402	18,25 (16,51-20,12)	76,87	17,41	5,72	53,73
Ventrículo único	261	11,85 (10,45-13,38)	68,2	24,90	6,90	44,06
Anomalía de Ebstein	136	6,17 (5,18-7,30)	90,44	5,15	4,41	48,53
Doble salida del ventrículo derecho	135	6,13 (5,14-7,25)	50,37	35,56	14,07	42,96
Tronco arterioso persistente	84	3,81 (3,04-4,72)	65,48	25,00	9,52	29,76
Arco aórtico interrumpido	77	3,50 (2,76-4,37)	66,23	23,38	10,39	27,27
Atresia pulmonar	77	3,50 (2,76-4,37)	85,71	14,29	0	35,06
Atresia tricuspídea	75	3,40 (2,68-4,27)	81,33	17,33	1,33	53,33
Estenosis aórtica	68	3,09 (2,40-3,91)	77,94	17,65	4,41	32,35
Estenosis tricuspídea	52	2,36 (1,76-3,10)	86,54	11,54	1,92	23,08
Anomalía total del retorno venoso pulmonar	49	2,22 (1,65-2,94)	79,59	20,41	0	22,45

* Para el cálculo de detección prenatal, los datos disponibles abarcaron de 2013 a 2018.

RENAC: Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina, DPN: detección prenatal, IC95 %: intervalo de confianza del 95 %.

frecuentes en esos registros, con excepción de la anomalía de Ebstein (mayor que en la EUROCAT) y el ventrículo único (mayor que en NBDPN). En la comparación con el registro de Bogotá, en la RENAC se observó una prevalencia significativamente mayor de corazón izquierdo hipoplásico y una significativamente menor de coartación de aorta y atresia pulmonar.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se detectó una prevalencia de CCC mayor en el subsector privado y OO. SS. que en el público. El porcentaje de DPN de las CCC fue del 43,93 %, lo cual está

por debajo de la observada en otros países;¹⁰ también se percibió un mayor porcentaje de detección prenatal en las instituciones privadas y OO. SS.

El hecho de que la prevalencia de CCC advertida en la RENAC haya sido menor a la de los registros europeos y de EE. UU., con diferencias superiores al 50 %, estaría indicando que una alta proporción de recién nacidos con CCC no fueron detectados por nuestro sistema de vigilancia. La anomalía de Ebstein tuvo una mayor prevalencia en la RENAC que en los registros europeos. La etiología de la anomalía de Ebstein no se conoce, aunque

TABLA 4. Prevalencia de cardiopatías congénitas críticas por cada 100 000 nacimientos en diferentes registros y comparación con la RENAC (2009- 2018)

Cardiopatía congénita crítica	RENAC			EUROCAT ¹			NBDPN ²			Bogotá, Colombia ³		
	Prevalencia (%), IC95 %			Prevalencia (%), IC95 %	RP		Prevalencia (%), IC95 %	RP		Prevalencia (%), IC95 %	RP	
Coartación de aorta	18,93	17,16-20,84		34,8	33,6-35,9	1,84*	55,5	53,4-57,5	2,93*	51,8	39,84-66,62	2,74*
Corazón izquierdo hipoplásico	18,25	16,51-20,12		23,0	22,1-24,0	1,26*	26,1	24,7-27,5	1,43*	1,7	0,20-6,06	0,09*
Tetralogía de Fallot	19,75	17,93-21,69		31,0	30,0-32,1	1,57*	46	44,2-47,9	2,33*	18,4	11,56-27,92	0,93
Transposición de los grandes vasos	19,43	17,63-21,36		29,3	28,2-30,3	1,51*	38	36,3-39,8	1,96*	14,2	8,30-22,81	0,73
Tronco arterioso persistente	3,81	3,04-4,72		6,5	6,0-7,0	1,7*	6,7	6,0-7,4	1,76*	2,5	0,52-7,35	0,66
Ventrículo único	11,85	10,45-13,38		6,7	6,2-7,2	1,77*	7,9	7,2-8,8	0,67*	12,5	7,04-20,74	1,06
Estenosis tricuspídea	2,36	1,76-3,10		5,5	5,1-6,0	2,33*	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Atresia tricuspídea	3,40	2,68-4,27		5,5	5,1-6,0	1,62*	10,1	9,2-11,0	2,97*	NR	NR	NR
Estenosis aórtica	3,09	2,40-3,91		14,9	14,2-15,7	4,83*	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Anomalía de Ebstein	6,17	5,18-7,30		4,2	3,8-4,6	0,68*	7,9	7,2-8,7	1,28	NR	NR	NR
Arco aórtico interrumpido	3,50	2,76-4,37		4,2	3,7-4,7	1,2	6,2	5,5-7,0	1,77*	1,7	0,20-6,06	0,49
Atresia pulmonar	3,50	2,76-4,37		9,2	8,6-9,8	2,63*	14,3	13,3-15,4	4,09*	15	8,94-23,84	4,29*
Anomalía total del retorno venoso pulmonar	2,22	1,65-2,94		5,3	4,9-5,8	2,38*	13,9	12,9-15,0	6,25*	5,8	2,36-12,09	2,61
Doble salida del ventrículo derecho	6,13	5,14-7,25		12,5	11,8-13,3	2,04*	16,9	5,8-18,1	2,76	NR	NR	NR
Total de cardiopatías	109,4	104,8-114,0		201,0	198,2-203,8	1,75*	199,3	197,4-201,3	1,74*	NR	NR	NR

RENAC: Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina; EUROCAT: Vigilancia Europea de Anomalías Congénitas (por su sigla en inglés), NBDPN: Red Nacional de Prevención de Defectos Congénitos (por su sigla en inglés), NR: no reportado, RP: razón de prevalencia (se considera la RENAC como referencia),

* $p < 0,05$.

¹ EUROCAT (Europa). Prevalence charts and tables. Datos de 2010 a 2017. [Consulta: 8 de julio de 2021]. Disponible en: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en

² Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. *Birth Defects Res.* 2019;111(18):1420-35.

³ Puentes Mahecha SJ, Zarante I, Madariaga I. Programa de vigilancia de malformaciones congénitas en la ciudad de Bogotá D.C.: estadística anual 2019. [Consulta: 8 de julio de 2021]. Disponible en: <http://www.anomaliascongenitas.org/app/webroot/blog/wp-content/uploads/2020/04/Informe-Anual-2019.pdf>

se ha asociado a factores ambientales.^{11,12} Al comparar la prevalencia de CCC específicas entre la RENAC y el registro de Bogotá, en la mayoría de las cardiopatías no se notó una diferencia estadísticamente significativa.

En este punto, es preciso resaltar que los sistemas de vigilancia de anomalías congénitas de diferentes partes del mundo varían en la definición de caso y en las metodologías de trabajo. Uno de los aspectos más relevantes es la edad en la que se detectan las anomalías. Hay sistemas hospitalarios como la RENAC y el de Bogotá que solamente detectan anomalías al nacimiento, mientras que otros incluyen casos detectados posteriormente, incluso hasta los 6 años. La mayoría de los sistemas que forman parte de la EUROCAT y la NBDPN poseen, además, múltiples fuentes de datos, no solo maternidades, sino también hospitales pediátricos, consultorios de especialidades, etc. La RENAC, de escala nacional y con amplia cobertura, registra las anomalías congénitas identificables hasta el alta de la maternidad.

Estos aspectos metodológicos explican, en parte, las diferencias entre registros. En particular, los recién nacidos con CCC pueden no presentar manifestaciones clínicas en los primeros días de vida y, por lo tanto, no ser identificados por el sistema de vigilancia. Por otra parte, la menor prevalencia posiblemente también esté asociada a la baja detección prenatal observada.

En nuestro estudio las prevalencias en las jurisdicciones fueron heterogéneas, lo cual probablemente está asociado a una dispar disponibilidad de cardiólogos infantiles y métodos complementarios de diagnóstico. A su vez, en la mayoría de los casos, la CCC se presentó en forma aislada, lo cual es coincidente con lo previamente reportado.¹¹ La CCC que más frecuentemente se asoció a entidades sindrómicas o cuadros de anomalías múltiples fue DSVD, mientras que la anomalía de Ebstein fue la CCC que más frecuentemente se presentó en forma aislada, ambos resultados coincidentes con la bibliografía.^{12,13} Los cuadros sindrómicos fueron más frecuentes en las cardiopatías conotruncuales, lo cual se explica por la asociación de estas cardiopatías con entidades prevalentes, como la delección 22q11 y el síndrome de Down, entre otras.¹¹

La mortalidad perinatal observada en nuestro estudio fue del 25 %. La mortalidad reportada en otros estudios varía según diferentes aspectos: edad de los afectados, inclusión de cuadros con

alta letalidad, países con o sin interrupción legal del embarazo, etc.¹⁴⁻¹⁷ En un estudio realizado en Texas, excluyendo los cuadros sindrómicos con alta letalidad (trisomía 13 y 18), se detectaron 2360 recién nacidos con CCC de los cuales el 13,18 % falleció en el primer mes de vida.¹⁴ En un estudio realizado en Malasia entre 2006 y 2015 en recién nacidos con CCC, se observó que el 17 % falleció antes de poder realizar una intervención, y al año la mortalidad ascendió al 34,8 %.¹⁷

La detección temprana de las CCC es clave para reducir la morbilidad³ y puede llevarse a cabo en forma prenatal o en el examen clínico de rutina del recién nacido. La búsqueda de signos como soplo y pulso débil están a menudo ausentes en la vida postnatal temprana, y la presencia de cianosis es frecuentemente indetectable en el examen clínico.² Se ha estimado que hasta un 30 % de los nacidos con CCC son dados de alta sin diagnóstico,³ y en este grupo de pacientes la mortalidad podría llegar hasta el 50 %.¹⁸ Un diagnóstico tardío de las CCC se ha asociado a una mayor tasa de mortalidad.¹⁴

Una medida que permite la detección temprana de las CCC es la implementación universal de la prueba de oximetría de pulso en los recién nacidos antes del alta de la maternidad. Actualmente varios países adoptaron el tamizaje de CCC mediante oximetría de pulso,²⁰⁻²⁴ que ha demostrado ser una prueba costo-efectiva.²⁵ La prueba para detectar CCC (ductus-dependiente) consiste en las mediciones de la saturación preductal (en la mano derecha) y postductal (en el pie) lo cual permite, al compararlas, descubrir diferencias de saturación que se asocian a este tipo de cardiopatías. A través de esta sencilla e incruenta metodología, es posible detectar una alta proporción de los recién nacidos con CCC asintomáticos. Se ha estimado que esta prueba es altamente específica, con sensibilidad moderada y una tasa baja de falsos positivos.²⁶

Si bien es conocida la recomendación de la evaluación del corazón fetal dentro de la ecografía fetal detallada de rutina que debe hacerse en todos los embarazos en las semanas 20-24,^{27,28} nuestro estudio mostró que el porcentaje de detección prenatal de CCC aún es bajo, y con grandes diferencias entre los sectores de salud. La mejora en la detección prenatal permitiría la derivación a las maternidades de mayor complejidad, por lo que se sugiere promover la capacitación de los profesionales que realizan el control ecográfico de las gestantes para la detección de cardiopatías congénitas.

En Argentina el problema de la morbimortalidad por CC ha sido señalado desde hace tiempo.²⁹⁻³¹ En el año 2008 se creó el Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas,³² con el objetivo de garantizar la resolución quirúrgica de los niños con CC del país. Desde hace tiempo la oximetría de pulso es utilizada en el país en los servicios de neonatología y ha sido incluida como parte de la monitorización de los recién nacidos internados.³³ A su vez, la prueba de oximetría como método de tamizaje a todos los recién nacidos ha sido indicada en 2015 como recomendación de la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia del Ministerio de Salud.³⁴ Más recientemente se elaboró un proyecto de ley para incorporar la prueba de la oximetría de pulso dentro de la pesquisa obligatoria. Sin embargo, hasta la fecha no se ha instituido esta prueba como tamizaje obligatorio en nuestro país. Debido a que los recién nacidos asintomáticos pueden ser dados de alta de la maternidad sin un diagnóstico de la patología, se sugiere la implementación de la oximetría de pulso postnatal como prueba de tamizaje obligatorio y universal para todos los recién nacidos del país, a fin de asegurar la detección oportuna de las CCC y la reducción de la morbimortalidad por estas causas.

Este estudio tiene algunas limitaciones. La RENAC no es un registro poblacional y, por lo tanto, la prevalencia estimada de CCC surge de una proporción del total de nacimientos del país (39 % del total de recién nacidos). Este porcentaje de cobertura es mayor en las instituciones del ámbito público que del privado/OO. SS. y, por otro lado, es heterogénea entre las diferentes jurisdicciones del país. Otra limitación es que no se incluyen en el registro las CCC detectadas luego del alta de la maternidad.

CONCLUSIÓN

En la comparación con otros países, se observa una baja prevalencia de las CCC y una baja DPN. Dado que la detección prenatal y posnatal de las CCC es un determinante importante de los resultados de salud de los afectados, estos hallazgos probablemente expliquen la alta morbimortalidad que aún persiste para este grupo de anomalías congénitas prevalentes en nuestro país. ■

Agradecimientos

A todos los miembros de la RENAC que hicieron posible este trabajo.

REFERENCIAS

- van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:2241-7.
- Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP, Smith FC, et al. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the AHA and AAP. *Pediatrics*. 2009; 124(2):823-36.
- Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93(1):F33-5.
- Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), Estadísticas Vitales, Información Básica Año 2018. 5(62) [Acceso: 19 de diciembre de 2020]. Disponible en: www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2020/01/Serie5Nr62.pdf
- Finkelstein J, Duhau M, Speranza A, Marconi E, Escobar P. Evolución de la mortalidad infantil en Argentina en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(3):216-22.
- Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Gili JA, et al. RENAC: Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(6):484-94.
- Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. *Birth Defects Res*. 2019; 111(18):1420-35.
- Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, Loane M, et al. Paper 1: The EUROCAT network--organization and processes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011; 91(Suppl 1):S2-15.
- Zarante M, Sarmiento K, Mallarino C, Gracia G. Description of Bogotá birth defects surveillance and follow-up program. *J Registry Manag*. 2016; 41(3):116-21.
- van Velzen CL, Ket JCF, van de Ven PM, Blom NA, Haak MC. Systematic review and meta-analysis of the performance of second-trimester screening for prenatal detection of congenital heart defects. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 140(2):137-45.
- Stevenson RE, Hall JH, Everman D, Solomon B. Human malformation and related Anomalies. 3th ed. New York: Oxford University Press; 2016.
- Downing KE, Riehle-Colarusso T, Gilboa SM, Lin AE, et al. Potential risk factors for Ebstein anomaly, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Cardiol Young*. 2019; 29(6):819-27.
- Obler D, Juraszek AL, Smoot LB, Natowicz MR. Double outlet right ventricle: aetiologies and associations. *J Med Genet*. 2008; 45(8):481-97.
- Fixler DE, Xu P, Nembhard WN, Ethen MK, Canfield MA. Age at referral and mortality from critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2014; 134(1):e98-105.
- Eckersley L, Sadler L, Parry E, Finucane K, Gentles TL. Timing of diagnosis affects mortality in critical congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 2016; 101(6):516-20.
- Campbell MJ, Quarshie WO, Faerber J, Goldberg DJ, et al. Pulse Oximetry Screening Has Not Changed Timing of Diagnosis or Mortality of Critical Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2020; 41(5):899-904.
- Mat Bah MN, Sopian MH, Jamil MT, Alias A, Zahari N. Survival and Associated Risk Factors for Mortality Among Infants with Critical Congenital Heart Disease in a Developing Country. *Pediatr Cardiol*. 2018; 39(7):1389-96.
- Chang RK, Gurvitz M, Rodríguez S. Missed diagnosis of critical congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162(10):969-74.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119(3):480-6.
- de-Wahl Granelli A, Meberg A, Ojala T, Steensberg J, et al.

- Nordic pulse oximetry screening - implementation status and proposal for uniform guidelines. *Acta Paediatr.* 2014; 103(11):1136-42.
21. Kuelling B, Arlettaz Mieth R, Bauersfeld U, Balmer C. Pulse oximetry screening for congenital heart defects in Switzerland: most but not all maternity units screen their neonates. *Swiss Med Wkly.* 2009; 139(47-48):699-704.
 22. Mahle WT, Martin GR, Beekman RH 3rd, Morrow WR. Endorsement of Health and Human Services recommendation for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics.* 2012; 129(1):190-2.
 23. Manzoni P, Martin GR, Sanchez Luna M, Mestrovic J, et al. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: a European consensus statement. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017; 1(2):88-90.
 24. Sánchez Luna M, Pérez Muñizuri A, Sanz López E, Leante Castellanos L, et al. Cribado de cardiopatías congénitas críticas en el periodo neonatal. Recomendación de la Sociedad Española de Neonatología. *An Pediatr (Engl Ed).* 2018; 88(2):112.e1-6.
 25. Peterson C, Grosse SD, Oster ME, Olney RS, Cassell CH. Cost-effectiveness of routine screening for critical congenital heart disease in US newborns. *Pediatrics.* 2013; 132(3):e595-603.
 26. Plana MN, Zamora J, Suresh G, Fernández-Pineda L, et al. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 3(3):CD011912.
 27. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(3):348-59.
 28. Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Córdoba A, et al. Cardiopatías congénitas, diagnóstico y manejo prenatal. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(2):e149-61.
 29. Sarraqueta P, Basso G. Mortalidad postneonatal en la ciudad de Buenos Aires en 1987. *Arch Argent Pediatr.* 1988; 86(6):327-33.
 30. López N, Ceriani Cernadas JM, García Nani M. Cardiopatías congénitas en 356 recién nacidos observados en un período de 10 años. *Arch Argent Pediatr.* 1991; 89(2):69-74.
 31. Magliola R, Laura J, Capelli H. Situación actual de los niños con cardiopatía congénita en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2000; 98(2):130-3.
 32. Argentina. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas [Acceso: 1 de diciembre de 2020] Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/index.php/programas-y-planes/414-programa-nacional-de-cardiopatias-%20congenitas-pncc>
 33. Salas G, Satragno D, Bellani P, Quiroga A, et al. Consenso sobre la monitorización del recién nacido internado. Parte I: Monitorización no invasiva del recién nacido. *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(4):353-9.
 34. Speranza A, Quiroga A, Ávila A, Fernández P, et al. Detección de Cardiopatías Congénitas por Oximetría de Pulso en recién nacidos asintomáticos. Buenos Aires: Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud; 2015. [Acceso: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000726cnt-deteccion-cardiopatias.pdf>

Archivos hace 75 años



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

Detection of critical congenital heart disease among newborns in Argentina through the national surveillance system of congenital heart disease (RENAC)

Boris Groisman^{a,b} , Pablo Barbero^a , Rosa Liascovich^{a,b} , Paloma Brun^{a,c},
María P. Bidondo^{a,d} 

ABSTRACT

Introduction. Critical congenital heart disease (CCHD) is a term that refers to ductus-dependent structural anomalies of the heart that may be fatal or require invasive management in the first month of life.

Objective. To know the prevalence and distribution of CCHD among newborns in Argentina, compared to other countries, and the proportion of prenatal detection and perinatal mortality.

Material and methods. Data provided by the National Network of Congenital Anomalies (Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina, RENAC) for the 2009-2018 period and by other surveillance systems in the United States, Europe, and Colombia were used. For Argentina, the proportion of prenatal detection, perinatal mortality, and CCHD prevalence in newborns by jurisdiction and health system subsector were analyzed.

Results. The prevalence of CCHD was 11.46 (95% confidence interval: 11.02-11.92) every 10 000 births. Prenatal detection was possible in 43.93% of cases, and perinatal mortality was 25%. Tetralogy of Fallot was the most frequent specific defect. The prevalence of CCHD and percentage of prenatal detection was significantly lower in the public subsector, whereas perinatal mortality was higher in this subsector. The prevalence of CCHD was lower than in the United States (NBDPN) and European (EUROCAT) registries. The Bogotá Registry showed different specific prevalence values.

Conclusion. The prevalence of CCHD is lower than what has been observed in other countries, and even lower in the public sector of Argentina. The need to improve prenatal detection and implement pulse oximetry among newborns as a mandatory and universal screening is emphasized.

Key words: congenital heart disease, Argentina, prevalence, prenatal diagnosis, mortality.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.6>

To cite: Groisman B, Barbero P, Liascovich R, Brun P, Bidondo MP. Detection of critical congenital heart disease among newborns in Argentina through the national surveillance system of congenital heart disease (RENAC). *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):6-13.

- a. National Network of Congenital Anomalies (Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina, RENAC). National Administration of Health Institutes and Labs "Dr. Carlos G. Malbrán," Argentina.
- b. National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET), Argentina.
- c. Rare Diseases and Congenital Anomalies National Program, National Ministry of Health, Argentina.
- d. School of Medicine, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

E-mail address:
Boris Groisman:
bgroisman@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 1-29-2021
Accepted: 5-18-2021

INTRODUCTION

Congenital heart disease (CHD) is in the group of most frequent congenital anomalies;¹ given its severity, it is the leading cause of death due to congenital anomalies² and up to 10% of all infant deaths are attributed to it.³

Critical CHD (CCHD) is a term that refers to ductus-dependent structural anomalies of the heart that may be fatal or require invasive procedures (cardiac catheterization or surgery) in the first 28 days of life.³ Most CCHD cases can be treated, but a poor clinical condition at the time of surgery increases mortality.² Early detection is necessary to reduce morbidity and mortality; to achieve this objective there are two possible interventions: prenatal diagnosis and screening with pulse oximetry.

In 2018, infant mortality in Argentina was 8.9 every 1,000 livebirths and congenital anomalies accounted for 28% of these deaths.⁴ In a prior study, CHD was the leading cause of death due to congenital anomalies.⁵

The objectives of this study were to know the prevalence of CCHD among newborns reported by the National Network of Congenital Anomalies (Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina, RENAC)—at a national level, by jurisdiction and by type of institution at birth—and the proportion of cases detected in the prenatal period and to compare these results to those reported in other countries.

MATERIAL AND METHODS

Descriptive, cross-sectional study. Data from the RENAC corresponding

to the period between 11-01-2009 and 12-31-2018 were used. RENAC is the national system of hospital surveillance for major structural congenital anomalies, which operates since 2009 in maternity hospitals across the 24 jurisdictions of Argentina. A total of 161 health institutions are currently part of the RENAC: 135 from the public subsector and 26 from the private and health insurance subsector, with a coverage of approximately 280 000 births per year, which accounts for 39% of all births in Argentina. The representatives of RENAC at each facility are mostly neonatologists who provide a monthly report to the coordination area following a standardized methodology. Reports include a description of cases and a set of variables, as well as the total number of births in each hospital.⁶ Each case is coded by the coordination area based on the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) as modified by the Royal College of Pediatrics and Child Health. The RENAC includes all livebirths and stillbirths in whom a congenital anomaly is detected at the facility until their discharge, death or referral to the maternity center.

Livebirths and stillbirths with the following CCHD were selected for this study: hypoplastic left heart syndrome (Q23.4), coarctation of aorta (Q25.1), interruption of aortic arch (Q25.2), tricuspid atresia (Q22.41), pulmonary atresia with intact ventricular septum (Q22.00), tetralogy of Fallot (Q21.3), transposition of great arteries (Q20.3), common arterial trunk (Q20.0), double outlet right ventricle (DORV) (Q20.1), total anomalous pulmonary venous return (Q26.2), Ebstein's anomaly (Q22.5), and single ventricle (Q20.4). The prevalence at birth for the country and by jurisdiction was estimated. Prevalence was measured as the proportion of cases out of the total number of births in participating facilities, with a 95% confidence interval (CI), based on the Poisson distribution, using the STATA 12® software.

In addition, the proportion of cases with CCHD with prenatal detection (PND) was estimated in the 2013-2018 period because this variable had not been initially included in the RENAC reports. The percentage of perinatal deaths was analyzed, which was calculated as the sum of all stillbirths and livebirths with CCHD deceased before discharge out of the total number of CCHD cases.

The trend in the prevalence of CCHD and PND was assessed with a χ^2 test for trend, with an alpha level = 0.05.

The total number of newborns with CCHD per year in Argentina was estimated extrapolating the reported prevalence to the total number of births in Argentina in 2018 as indicated in vital statistics reports.⁴

Based on clinical presentation, cases were classified as follows: a) isolated: if the patient had one or more CCHDs not associated with any other major, extracardiac congenital anomaly; b) multiple: if the patient had one or more CCHDs associated with any other major, extracardiac congenital anomaly or known associated condition (e.g., VACTER sequence) without a definite etiology, and c) syndromic: if the patient had one or more CCHDs with a known, genetic or environmental, etiology.

Results were compared to data from other systems for the surveillance of congenital anomalies: the National Birth Defects Prevention Network (NBDPN),⁷ the European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT),⁸ and the Bogotá Registry of Colombia.⁹ The NBDPN is a network of USA state registries. The EUROCAT is the network of European population registries of congenital anomalies. The Bogotá Registry uses the case and control methodology based on 7 hospitals in that city. To compare the data provided by the RENAC, the NBDPN, the EUROCAT, and the Bogotá Registry, prevalence ratios (PRs) were used, estimated as the ratio between the prevalence of CCHD according to the RENAC and the prevalence of CCHD according to the other registries.

RESULTS

During the period between October 2009 and December 2018, 2 202 994 newborns from the participating health care facilities were assessed; 2525 cases of CCHD were detected, thus resulting in a prevalence of 11.46 per 10 000 births (95% CI: 11.02-11.92). Based on such prevalence, the total number of newborns with CCHD per year in Argentina was estimated at 775.

Based on the clinical presentation, 1814 (71.84%) corresponded to isolated cases; 519 (20.55%), to multiple cases; and 192 (7.60%) were part of a syndrome.

The prevalence of CCHD and PND was significantly lower in the public subsector, whereas perinatal mortality was slightly higher in this subsector, but not statistically significant (Table 1).

No clear trend was observed in the prevalence of CCHD at birth (2009-2018 period) in both

subsectors (χ^2 test for trend $p > 0.05$). The trend in the percentage of PND (2013-2018 period) in both the public and private and trade union health insurance subsectors has increased (χ^2 test for trend $p < 0.05$) (Figure 1).

There was heterogeneity among jurisdictions in terms of prevalence, perinatal mortality, and the percentage of PND (Table 2).

Tetralogy of Fallot was the most common specific CCHD. Ebstein's anomaly was the most common specific CCHD observed in isolation, whereas DORV was the CCHD most frequently associated with a syndrome or multiple anomalies (Table 3).

The prevalence of CCHD according to the RENAC was approximately 50% of that observed in the United States (NBDPN) and Europe (EUROCAT) (Table 4). In relation to specific

CCHD, they were also all more common in these registries, except for Ebstein's anomaly (higher than in the EUROCAT) and single ventricle (higher than in the NBDPN). Compared to the Bogotá Registry, the RENAC showed a significantly higher prevalence of hypoplastic left heart syndrome and a significantly lower prevalence of coarctation of aorta and pulmonary atresia.

DISCUSSION

This study detected a higher prevalence of CCHD in the health insurance subsector than in the public one. The percentage of PND of CCHD was 43.93%, which is lower than that observed in other countries;¹⁰ in addition, a higher percentage of PND was recorded in facilities working with the private and trade union health insurance subsector.

TABLE 1. Prevalence, prenatal detection, and perinatal deaths due to critical congenital heart disease by subsector (RENAC, 2013-2018)

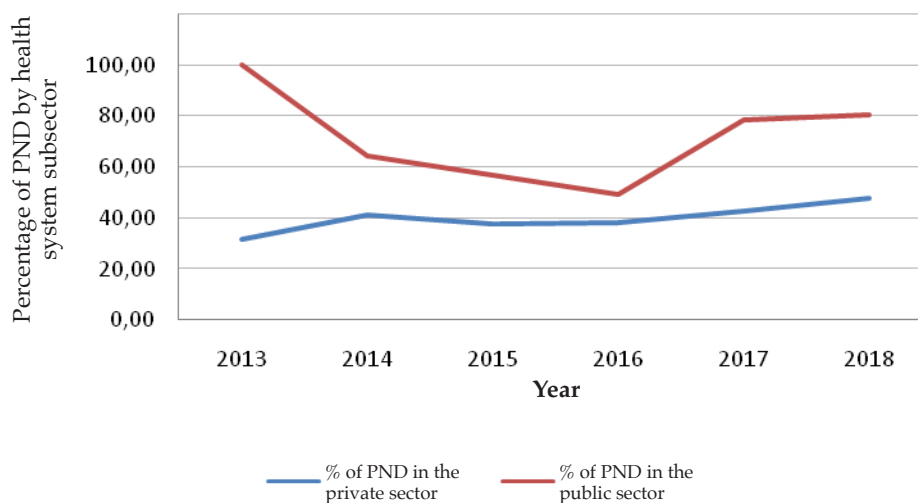
Subsector	Public	Private and TU health insurance	Total
Prevalence $\times 10\,000$ (95% CI)	11.07 (10.56-11.61)	16.53 (14.83-18.38)**	11.46 (11.02-11.92)
Prenatal detection (%)	39.82	64.91	43.93
Perinatal deaths (%)*	25.15	24.27	25.03

* Stillbirths + live newborns deceased before discharge from maternity center.

** Statistically significant difference ($p < 0.05$).

RENAC: National Network of Congenital Anomalies; TU: trade union; CI: confidence interval.

FIGURE 1. Prenatal detection of critical congenital heart disease by subsector (2013-2018)



PND: prenatal detection.

TABLE 2. Prevalence, perinatal deaths and prenatal detection of critical congenital heart disease by jurisdiction (RENAC, 2009-2018)

Jurisdiction	Cases of CCHD (n)	Births	Prevalence × 10 000 (95% CI)		Perinatal deaths (%)	PND (%)
Buenos Aires	790	673 683	11.73	10.92-12.57	21.65	41.09
CABA	474	303 329	15.63	14.25-17.10	23.63	62.28
Catamarca	22	22 478	9.79	6.13-14.82	18.18	5.56
Chaco	48	78 407	6.12	4.51-8.12	27.08	44.12
Chubut	26	26 176	9.93	6.49-14.55	11.54	4.00
Córdoba	174	111 235	15.64	13.40-18.15	22.99	63.76
Corrientes	39	41 090	9.49	6.75-12.98	38.46	11.43
Entre Ríos	47	47 855	9.82	7.22-13.06	19.15	13.16
Formosa	12	32 732	3.67	1.89-6.40	41.67	33.33
Jujuy	38	52 558	7.23	5.12-9.92	36.84	29.63
La Pampa	18	13 420	13.41	7.95-21.20	22.22	16.67
La Rioja	24	23 020	10.43	6.68-15.51	37.50	18.18
Mendoza	101	86 867	11.63	9.47-14.13	14.85	32.94
Misiones	95	95 386	9.96	8.06-12.18	29.47	34.62
Neuquén	38	36 640	10.37	7.34-14.24	34.21	38.89
Río Negro	21	20 234	10.38	6.42-15.86	9.52	31.25
Salta	102	105 738	9.65	7.87-11.71	41.18	40.51
San Juan	55	56 245	9.78	7.37-12.73	29.09	23.91
San Luis	23	27 664	8.31	5.27-12.48	34.78	61.11
Santa Cruz	16	11 240	14.23	8.14-23.12	18.75	7.69
Santa Fe	159	148 183	10.73	9.13-12.53	28.3	45.52
Santiago del Estero	40	51 469	7.77	5.55-10.58	42.5	19.23
Tierra del Fuego	11	9136	12.04	6.01-21.54	0	33.33
Tucumán	152	128 209	11.86	10.05-13.9	28.95	52.59
Total	2525	2 202 994	11.46	11.02-11.92	25.03	43.93

RENAC: National Network of Congenital Anomalies; CABA: Autonomous City of Buenos Aires;
CCHD: critical congenital heart disease; PND: prenatal detection; CI: confidence interval.

TABLE 3. Prevalence, clinical presentation, and prenatal detection of critical congenital heart disease (RENAC, 2009-2018)

Critical congenital heart disease	No. of cases	Prevalence × 100 000 (95% CI)	Clinical presentation (%)			% PND*
			Isolated	Multiple	Syndromic	
Tetralogy of Fallot	435	19.75 (17.93-21.69)	64.37	22.76	12.87	32.87
Transposition of great vessels	428	19.43 (17.63-21.36)	80.84	14.95	4.21	28.97
Coarctation of aorta	417	18.93 (17.16-20.84)	70.98	21.34	7.67	26.62
Hypoplastic left heart syndrome	402	18.25 (16.51-20.12)	76.87	17.41	5.72	53.73
Single ventricle	261	11.85 (10.45-13.38)	68.2	24.90	6.90	44.06
Ebstein's anomaly	136	6.17 (5.18-7.30)	90.44	5.15	4.41	48.53
Double outlet right ventricle	135	6.13 (5.14-7.25)	50.37	35.56	14.07	42.96
Persistent truncus arteriosus	84	3.81 (3.04-4.72)	65.48	25.00	9.52	29.76
Interruption of aortic arch	77	3.50 (2.76-4.37)	66.23	23.38	10.39	27.27
Pulmonary atresia	77	3.50 (2.76-4.37)	85.71	14.29	0	35.06
Tricuspid atresia	75	3.40 (2.68-4.27)	81.33	17.33	1.33	53.33
Aortic stenosis	68	3.09 (2.40-3.91)	77.94	17.65	4.41	32.35
Tricuspid stenosis	52	2.36 (1.76-3.10)	86.54	11.54	1.92	23.08
Total anomalous pulmonary venous return	49	2.22 (1.65-2.94)	79.59	20.41	0	22.45

* For the estimation of prenatal detection, available data covered the 2013-2018 period.

RENAC: National Network of Congenital Anomalies; PND: prenatal detection; CI: confidence interval.

The fact that the prevalence of CCHD reported by the RENAC was lower than in the United States and European registries, with differences above 50%, may indicate that a relevant proportion of CCHD cases in newborns remained undetected by our surveillance system. Ebstein's anomaly showed a higher prevalence in the RENAC than in the European registries. The etiology of Ebstein's anomaly is unknown, although it has been associated with environmental factors.^{11,12} When comparing the prevalence of specific CCHD between the RENAC and the Bogotá Registry, no statistically significant difference was observed in most heart diseases.

At this point, it is necessary to underscore that surveillance systems for congenital anomalies of different parts of the world have varying case definitions and work methodologies. One of the most relevant aspects is the age at the time of detection. Hospital-based systems like the RENAC and the Bogotá Registry only detect anomalies at birth, whereas others include cases detected subsequently, even until 6 years old. Most systems that are part of the EUROCAT and the NBDPN also have multiple sources of data, not only maternity centers, such as children's hospitals, specialty offices, etc. The RENAC works at a national level and has a broad coverage but

TABLE 4. Prevalence of critical congenital heart disease per 100 000 births according to different registries and comparison with the RENAC (2009-2018)

Critical congenital heart disease	RENAC Prevalence (%), 95% CI	EUROCAT ¹ Prevalence (%), 95% CI	PR	NBDPN ² Prevalence (%), 95% CI	PR	Bogotá, Colombia ³ Prevalence (%), 95% CI	PR
Coarctation of aorta	18.93 17.16-20.84	34.8 33.6-35.9	1.84*	55.5 53.4-57.5	2.93*	51.839.84-66.62	2.74*
Hypoplastic left heart syndrome	18.25 16.51-20.12	23.0 22.1-24.0	1.26*	26.1 24.7-27.5	1.43*	1.7 0.20-6.06	0.09*
Tetralogy of Fallot	19.75 17.93-21.69	31.0 30.0-32.1	1.57*	46 44.2-47.9	2.33*	18.411.56-27.92	0.93
Transposition of great vessels	19.43 17.63-21.36	29.3 28.2-30.3	1.51*	38 36.3-39.8	1.96*	14.2 8.30-22.81	0.73
Persistent truncus arteriosus	3.81 3.04-4.72	6.5 6.0-7.0	1.7*	6.7 6.0-7.4	1.76*	2.5 0.52-7.35	0.66
Single ventricle	11.85 10.45-13.38	6.7 6.2-7.2	1.77*	7.9 7.2-8.8	0.67*	12.5 7.04-20.74	1.06
Tricuspid stenosis	2.36 1.76-3.10	5.5 5.1-6.0	2.33*	NR NR	NR	NR NR	NR
Tricuspid atresia	3.40 2.68-4.27	5.5 5.1-6.0	1.62*	10.1 9.2-11.0	2.97*	NR NR	NR
Aortic stenosis	3.09 2.40-3.91	14.9 14.2-15.7	4.83*	NR NR	NR	NR NR	NR
Ebstein's anomaly	6.17 5.18-7.30	4.2 3.8-4.6	0.68*	7.9 7.2-8.7	1.28	NR NR	NR
Interruption of aortic arch	3.50 2.76-4.37	4.2 3.7-4.7	1.2	6.2 5.5-7.0	1.77*	1.7 0.20-6.06	0.49
Pulmonary atresia	3.50 2.76-4.37	9.2 8.6-9.8	2.63*	14.3 13.3-15.4	4.09*	15 8.94-23.84	4.29*
Total anomalous pulmonary venous return	2.22 1.65-2.94	5.3 4.9-5.8	2.38*	13.9 12.9-15.0	6.25*	5.8 2.36-12.09	2.61
Double outlet right ventricle	6.13 5.14-7.25	12.5 11.8-13.3	2.04*	16.9 5.8-18.1	2.76	NR NR	NR
Total heart diseases	109.4 104.8-114.0	201.0 198.2-203.8	1.75*	199.3197.4-201.3	1.74*	NR NR	NR

RENAC: National Network of Congenital Anomalies; EUROCAT: European Surveillance of Congenital Anomalies; NBDPN: National Birth Defects Prevention Network; NR: not reported; PR: prevalence ratio (considering the RENAC as reference);

* $p < 0.05$.

¹ EUROCAT (Europe). Prevalence charts and tables. Data for 2010-2017. [Accessed on: July 8th, 2021]. Available at: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en

² Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. *Birth Defects Res.* 2019;111(18):1420-35.

³ Puentes Mahecha SJ, Zarante I, Madariaga I. Programa de vigilancia de malformaciones congénitas en la ciudad de Bogotá D.C.: estadística anual 2019. [Accessed on: July 8th, 2021]. Available at: <http://www.anomaliascongenitas.org/app/webroot/blog/wp-content/uploads/2020/04/Informe-Anual-2019.pdf>

records only identifiable congenital anomalies until discharge from the maternity ward.

Such methodological aspects partially explain the differences among the registries. Particularly, newborns with CCHD may not show clinical manifestations in the first days of life and therefore, remained undetected by the surveillance system. In addition, the lower prevalence is possibly associated with the low PND observed here.

In our study, the prevalence across jurisdictions was heterogeneous, which is probably associated with a dissimilar availability of pediatric cardiologists and supplementary diagnostic methods. In turn, in most cases, CCHD was isolated, which is consistent with what has been previously reported.¹¹ The CCHD most commonly associated with syndromic or multiple conditions was DORV, whereas Ebstein's anomaly was the most common isolated CCHD; both outcomes are consistent with the bibliography.^{12,13} Syndromic conditions were more common in conotruncal heart diseases, which is explained by the association of such heart diseases with prevalent entities, such as a 22q11 deletion and Down syndrome, among others.¹¹

In our study, perinatal mortality was 25%. The mortality reported in other studies varies based on different aspects: age of patients, inclusion of highly lethal conditions, countries with or without legal abortion laws, etc.¹⁴⁻¹⁷ A study conducted in Texas, that excluded highly lethal syndromic conditions (trisomy 13 and 18), detected 2360 newborns with CCHD; of these, 13.18% died in the first month of life.¹⁴ A study conducted in Malaysia between 2006 and 2015 in newborns with CCHD found that 17% died before undergoing surgery, and at 1 year old, mortality increased to 34.8%.¹⁷

The early detection of CCHD is key to reduce morbidity and mortality³ and may be done in the antenatal controls or during the newborn clinical examination. The search for signs such as murmur and weak pulse is often not done in the early postnatal period, and the presence of cyanosis is frequently not detected during clinical examination.² It has been estimated that up to 30% of newborns with CCHD are discharged without being diagnosed;³ in this group of patients, mortality may reach 50%.¹⁸ A delayed diagnosis of CCHD has been associated with a higher mortality rate.¹⁴

A measure that would allow the early detection of CCHD is the universal implementation of

a pulse oximetry in newborns before being discharged from the maternity ward. Currently, several countries have implemented CCHD screening using pulse oximetry,²⁰⁻²⁴ a test that has proven to be cost-effective.²⁵ The test to detect a (ductus-dependent) CCHD consists in measuring preductal saturation (right hand) and postductal saturation (foot); when compared, a difference in saturation may be observed in association with this type of heart disease. Through a simple and bloodless method, a high rate of asymptomatic newborns with CCHD may be detected. The test has shown to be highly specific, moderately sensitive, and with a low rate of false positive results.²⁶

Although a well-known recommendation is to perform a fetal cardiac assessment during the routine detailed ultrasound done in all pregnancies between weeks 20 and 24,^{27,28} our study showed that the percentage of PND of CCHD cases is still low and that there are big differences between health system sectors. An improvement in PND would allow to refer patients to a facility with a higher level of care; therefore, it is suggested to promote training among health care providers who perform ultrasounds in pregnant women so that they are able to detect CHD.

In Argentina, the problem caused by CHD morbidity and mortality has been recognized for some time now.²⁹⁻³¹ In 2008, the National Heart Disease Program³² was launched for the purpose of warranting the surgical resolution of children with CHD across the country. For some time, Argentine departments of neonatology have used pulse oximetry as part of the monitoring of hospitalized newborns.³³ In turn, the pulse oximetry as a screening method for all newborns has been indicated in 2015 as recommendation of the National Directorate of Maternity and Childhood of the Ministry of Health.³⁴ More recently, a draft bill was proposed to make a pulse oximetry mandatory in newborn screening. However, to date, it has not been made mandatory in Argentina. Since asymptomatic newborns may be discharged from the maternity ward without being diagnosed, the suggestion is to implement a postnatal pulse oximetry as a mandatory and universal screening test for all newborns in Argentina in order to warrant the timely detection of CCHD and reduce related morbidity and mortality.

This study poses certain limitations. The RENAC is not a population registry; therefore,

the estimated prevalence of CCHD is the result of a proportion out of the total number of births occurred in the country (39% of all newborns). Such percentage of coverage is higher in public health care facilities than in those working in the private and health insurance sectors; therefore, values across the different country jurisdictions are heterogeneous. Another limitation of this study was that it did not include CCHD cases detected after discharge from the maternity ward.

CONCLUSION

When compared to other countries, the prevalence of CCHD and PND in Argentina were both low. Given that prenatal and postnatal detection of CCHD is a major determinant of health outcomes among affected subjects, these findings probably account for the high morbidity and mortality still persistent in this prevalent group of congenital anomalies. ■

Acknowledgments

We would like to thank all RENAC members for making this study possible.

REFERENCES

- van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:2241-7.
- Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP, Smith FC, et al. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the AHA and AAP. *Pediatrics*. 2009; 124(2):823-36.
- Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93(1):F33-5.
- Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), Estadísticas Vitales, Información Básica Año 2018. 5(62) [Accessed on: December 19th, 2020]. Available at: www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2020/01/Serie5Nro62.pdf
- Finkelstein J, Duhau M, Speranza A, Marconi E, Escobar P. Evolución de la mortalidad infantil en Argentina en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(3):216-22.
- Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Gili JA, et al. RENAC: Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(6):484-94.
- Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. *Birth Defects Res*. 2019; 111(18):1420-35.
- Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, Loane M, et al. Paper 1: The EUROCAT network--organization and processes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011; 91(Suppl 1):S2-15.
- Zarante M, Sarmiento K, Mallarino C, Gracia G. Description of Bogotá birth defects surveillance and follow-up program. *J Registry Manag*. 2016; 41(3):116-21.
- van Velzen CL, Ket JCF, van de Ven PM, Blom NA, Haak MC. Systematic review and meta-analysis of the performance of second-trimester screening for prenatal detection of congenital heart defects. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 140(2):137-45.
- Stevenson RE, Hall JH, Everman D, Solomon B. Human malformation and related Anomalies. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2016.
- Downing KF, Riehle-Colarusso T, Gilboa SM, Lin AE, et al. Potential risk factors for Ebstein anomaly, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Cardiol Young*. 2019; 29(6):819-27.
- Obler D, Juraszek AL, Smoot LB, Natowicz MR. Double outlet right ventricle: aetiologies and associations. *J Med Genet*. 2008; 45(8):481-97.
- Fixler DE, Xu P, Nembhard WN, Ethen MK, Canfield MA. Age at referral and mortality from critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2014; 134(1):e98-105.
- Eckersley L, Sadler L, Parry E, Finucane K, Gentles TL. Timing of diagnosis affects mortality in critical congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 2016; 101(6):516-20.
- Campbell MJ, Quarshie WO, Faerber J, Goldberg DJ, et al. Pulse Oximetry Screening Has Not Changed Timing of Diagnosis or Mortality of Critical Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2020; 41(5):899-904.
- Mat Bah MN, Sopian MH, Jamil MT, Alias A, Zahari N. Survival and Associated Risk Factors for Mortality Among Infants with Critical Congenital Heart Disease in a Developing Country. *Pediatr Cardiol*. 2018; 39(7):1389-96.
- Chang RK, Gurvitz M, Rodriguez S. Missed diagnosis of critical congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162(10):969-74.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119(3):480-6.
- de-Wahl Granelli A, Meberg A, Ojala T, Steensberg J, et al. Nordic pulse oximetry screening - implementation status and proposal for uniform guidelines. *Acta Paediatr*. 2014; 103(11):1136-42.
- Kuelling B, Arlettaz Mieth R, Bauersfeld U, Balmer C. Pulse oximetry screening for congenital heart defects in Switzerland: most but not all maternity units screen their neonates. *Swiss Med Wkly*. 2009; 139(47-48):699-704.
- Mahle WT, Martin GR, Beekman RH 3rd, Morrow WR. Endorsement of Health and Human Services recommendation for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2012; 129(1):190-2.
- Manzoni P, Martin GR, Sanchez Luna M, Mestrovic J, et al. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: a European consensus statement. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017; 1(2):88-90.
- Sánchez Luna M, Pérez Muñozuri A, Sanz López E, Leante Castellanos L, et al. Cribado de cardiopatías congénitas críticas en el periodo neonatal. Recomendación de la Sociedad Española de Neonatología. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018; 88(2):112.e1-6.
- Peterson C, Grosse SD, Oster ME, Olney RS, Cassell CH. Cost-effectiveness of routine screening for critical congenital heart disease in US newborns. *Pediatrics*. 2013; 132(3):e595-603.
- Plana MN, Zamora J, Suresh G, Fernández-Pineda L, et al. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 3(3):CD011912.
- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(3):348-59.

28. Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Córdoba A, et al. Cardiopatías congénitas, diagnóstico y manejo prenatal. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(2):e149-61.
29. Sarraqueta P, Basso G. Mortalidad postneonatal en la ciudad de Buenos Aires en 1987. *Arch Argent Pediatr.* 1988; 86(6):327-33.
30. López N, Ceriani Cernadas JM, García Nani M. Cardiopatías congénitas en 356 recién nacidos observados en un período de 10 años. *Arch Argent Pediatr.* 1991; 89(2):69-74.
31. Magliola R, Laura J, Capelli H. Situación actual de los niños con cardiopatía congénita en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2000; 98(2):130-3.
32. Argentina. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas [Accessed on: December 1st, 2020] Available at: <http://www.msal.gob.ar/index.php/programas-y-planos/414-programa-nacional-de-cardiopatias-%20congenitas-pncc>
33. Salas G, Satragno D, Bellani P, Quiroga A, et al. Consenso sobre la monitorización del recién nacido internado. Parte 1: Monitorización no invasiva del recién nacido. *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(4):353-9.
34. Speranza A, Quiroga A, Ávila A, Fernández P, et al. Detección de Cardiopatías Congénitas por Oximetría de Pulso en recién nacidos asintomáticos. Buenos Aires: Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud; 2015. [Accessed on: May 28th, 2021]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000726cnt-deteccion-cardiopatias.pdf>

Propuesta de una versión abreviada de un cuestionario internacional para pesquisar acoso escolar: adaptación al español de Argentina y análisis factorial exploratorio

Proposal for a short version of an international questionnaire to detect bullying: adaptation to Argentine Spanish language and exploratory factor analysis

M. Florencia Herrera Bornes^a , Diego Terceiro^a , Fernando Vázquez Peña^a ,
Natividad Burdisso^a , Sergio Terrasa^{a,b} 

RESUMEN

Introducción. El acoso escolar (*bullying*) comprende conductas de intimidación, hostigamiento y acoso físico o psicológico ejercidas intencionalmente por un escolar (acosador) contra otro (víctima) en forma reiterada. Incluye el maltrato físico y verbal, la exclusión social y el ciberacoso (*ciberbullying*). Las víctimas incrementan el ausentismo escolar y tienen más riesgo de desarrollar síntomas somáticos, ansiedad, depresión y suicidio. Si bien el cuestionario Adolescent Peer Relations Instrument (APRI) para la pesquisa de acoso escolar (19 ítems) fue validado en España en 2016, no se contaba con una herramienta validada en Argentina.

Objetivo. Obtener una versión abreviada adaptada al español hablado en Argentina del cuestionario APRI.

Población y método. Se realizó una adaptación transcultural al español hablado en Argentina del cuestionario APRI para la pesquisa de acoso escolar en adolescentes y, posteriormente, la reducción de ítems mediante un proceso matemático (análisis factorial exploratorio) y conceptual (comité de expertos). Participaron adolescentes de 13 a 17 años que cursaban estudios secundarios en dos escuelas estatales de la localidad Boulogne Sur Mer en San Isidro, provincia de Buenos Aires.

Resultados. Se obtuvo una versión abreviada del cuestionario, conformada por 14 ítems divididos en dos dominios: maltrato físico y victimización verbal y social.

Conclusiones. El cuestionario abreviado obtenido tiene equivalencia semántica con la versión original y cuenta, además, con una adecuada validez aparente y de contenido.

Palabras clave: acoso escolar, encuestas y cuestionarios, adolescente, Adolescent Peer Relations Instrument.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.14>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.14>

Cómo citar: Herrera Bornes MF, Terceiro D, Vázquez Peña F, Burdisso N, Terrasa S. Propuesta de una versión abreviada de un cuestionario internacional para pesquisar acoso escolar: adaptación al español de Argentina y análisis factorial exploratorio. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):14-20.

- a. Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- b. Departamento de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

M. Florencia Herrera Bornes:
mariaflorenciaherrera
bornes@gmail.com

Financiamiento: Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 15-10-2020

Aceptado: 2-7-2021

INTRODUCCIÓN

El acoso escolar entre pares (*bullying*)¹ se refiere a aquellas conductas de intimidación, hostigamiento y acoso físico o psicológico ejercidas en forma intencional por un escolar contra otro de manera reiterada en el tiempo y con el fin de lastimar, humillar y aislar a una víctima que no sabe y/o no puede defenderse.² Existen diferentes tipos de maltrato escolar: físico, verbal, exclusión social y ciberacoso (*ciberbullying*).³

Quienes sufren acoso escolar tienen más ausentismo y peor rendimiento académico,⁴⁻⁶ más síntomas somáticos y mayor incidencia de trastornos del ánimo,⁷⁻¹¹ que pueden perpetuarse en la adultez. También incrementa el riesgo de ideación¹² y/o intentos suicidas,¹³ y se asocia a una peor inserción social y laboral futura.^{14,15}

Datos recogidos en todo el mundo informan que el 11 % de los adolescentes reconocieron haber acosado a algún compañero, el 13 % comunicó haber sido intimidado y el 4 %, haber actuado en ambos roles,¹⁶ situación concordante con la documentada en América Latina.¹⁷

Si bien se cuenta con algunos datos de Argentina,^{18,19} estos fueron documentados usando instrumentos de detección sin validación local, probablemente porque la mayoría de los cuestionarios estructurados fueron desarrollados a través de procesos de pobre calidad metodológica²⁰ o bien son muy extensos. Como excepción, se destaca el instrumento para pesquisar acoso escolar entre pares adolescentes (APRI, por su sigla en inglés), que consta de 19 ítems²¹ y fue validado en España.²²

Para prevenir el acoso escolar y sus consecuencias, es necesario contar con datos confiables obtenidos mediante instrumentos adaptados transculturalmente al español de Argentina y pasibles de ser completados en forma rápida y sencilla. Por este motivo, se comenzó el proceso de validación de una versión abreviada del cuestionario APRI que pueda ser instrumentada en forma práctica para el cribado del acoso en el ámbito escolar de Argentina.

OBJETIVO

Obtener una versión abreviada y adaptada al español de Argentina del cuestionario APRI para la pesquisa de acoso escolar.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño

Adaptación transcultural al español hablado en Argentina de un cuestionario, seguido de un proceso conceptual de reducción de los ítems y de validación de la apariencia y el contenido (comité de expertos), y un análisis factorial exploratorio (AFE)²³ mediante un estudio de corte transversal.

Población

Adolescentes de entre 13 y 17 años de nivel socioeconómico medio-bajo que cursaban estudios secundarios en la Escuela Nro. 20 y en la Escuela Nro. 24 de Boulogne Sur Mer, San Isidro, provincia de Buenos Aires. Son establecimientos de gestión pública y están ubicados en el área de influencia del Centro de Salud San Pantaleón, donde las autoras de este trabajo ejercen práctica asistencial. Ambos centros de estudios aceptaron colaborar y fueron invitados a participar todos los estudiantes que cumplieron los requisitos de inclusión.

Instrumento

La versión española²⁴ del cuestionario APRI tiene un dominio sobre victimización física (6 ítems), otro sobre victimización verbal/social

(12 ítems) y un ítem que evalúa ciberacoso. Cada ítem contiene una escala ordinal que evalúa la frecuencia experimentada de situaciones de victimización. La suma de los valores de cada ítem genera el puntaje global. Una puntuación global de 2,1 (IC95 % 1,7-2,5) se correlaciona con niveles nulos de acoso escolar; una de 6,9 (6,1-6,9), con niveles moderados, y una de 16,7 (14,7-18,7), con niveles graves. Su fiabilidad –global y de cada subescala– es satisfactoria (entre 0,85 y 0,94).

Adaptación transcultural del instrumento^{25,26}

- Adaptación al español hablado en Argentina por tres investigadores nativos.
- Conciliación de las tres adaptaciones y comparación de la versión resultante con el instrumento original, evaluando las discrepancias en la formulación de las preguntas, y también las equivalencias conceptuales, semánticas y de contenido.
- Entrevistas cognitivas grabadas a diez adolescentes (cinco varones y cinco mujeres) para identificar dificultades de comprensión.
- Revisión de los resultados de las entrevistas y formulación de la versión final luego de pesquisar errores gramaticales u ortográficos, y descripción de las decisiones tomadas durante este proceso.

Evaluación de la validez de constructo y reducción del instrumento preservando los ítems más representativos de cada dominio

La versión resultante fue administrada a una muestra nueva de adolescentes. Dos investigadores concurren al establecimiento durante el horario de clases. Luego de ser presentados por el docente a cargo, brindaron una explicación oral de cinco minutos de duración a cada curso y realizaron el proceso de consentimiento informado por escrito y firmado por cada estudiante. Los cuestionarios fueron entregados en mano y se les dio a los estudiantes diez minutos para responderlos en forma individual y autoadministrada. Debían adjuntar su nombre y apellido en la hoja del cuestionario para instrumentar el aviso a las autoridades escolares si su puntuación implicaba sospecha de ser víctima de acoso escolar. Los investigadores estuvieron disponibles para contestar dudas sobre el llenado de los cuestionarios. Una vez respondidos, fueron introducidos por cada alumno en un sobre opaco para preservar su respuesta del resto de sus compañeros.

Con estas respuestas, se realizó un AFE²³ para

documentar si el comportamiento matemático del cuestionario era compatible con su organización conceptual. La validez interna fue evaluada a través de los métodos de extracción (análisis de componentes principales) y de rotación (normalización Oblimin con Kaiser),²³ mediante el programa SPSS®.

Cabe aclarar que la intención original había sido realizar un análisis factorial confirmatorio y que, en modelos que contienen hasta siete variables latentes con bajas cargas factoriales y menos de tres variables por constructo, Hair²⁷ recomienda contar con un mínimo de 150 observaciones y plantea también la necesidad de aumentar el tamaño muestral ante variables ordinales y/o de distribución no normal. Por estas razones se había considerado invitar a participar a 300 adolescentes. Sin embargo, el cierre de los establecimientos educativos decretado por el Poder Ejecutivo de la Nación²⁸ por la pandemia por COVID-19 hizo imposible alcanzar dicho número, por lo que se decidió realizar un AFE,²³ técnica más económica en lo que al tamaño muestral se refiere. Con esta técnica, y como afirma Streiner,²⁹ es suficiente contar con cinco observaciones por ítem del cuestionario, siempre y cuando haya un mínimo de 100.

Posteriormente fue convocado un grupo de expertos integrado por dos profesores nacionales de educación física, una psicóloga infantojuvenil, un médico de familia y dos expertos en cuestionarios. Este grupo modificó el texto y/o eliminó los ítems con cargas factoriales discordantes con su representación conceptual que recolectaban información redundante a la de otros ítems.

Aspectos éticos

La participación de los alumnos fue voluntaria y precedida de un proceso de consentimiento informado por escrito y firmado por ellos. Se garantizó el tratamiento confidencial de sus datos y se les entregó un documento con recursos donde solicitar ayuda ante un eventual acoso escolar. Ante la sospecha de acoso escolar (puntaje mayor a 6,1 en el cuestionario), se notificó a las autoridades escolares. El trabajo fue desarrollado acorde a las normas regulatorias nacionales y provinciales de investigación en salud humana, a la Resolución Ministerial 1480/2011, a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, y a la Ley 25326 de Protección de Datos Personales.

El protocolo fue aprobado (Nro. 3831) por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de San Justo.

RESULTADOS

Primera etapa de adaptación transcultural de la versión extensa del cuestionario al español hablado en Argentina

A partir de dificultades de comprensión detectadas en las entrevistas cognitivas, se reemplazó la expresión “bastantes veces” por “frecuentemente”, y la palabra “constantemente” por “siempre”. Además, en el ítem 18 se cambió la palabra “motes” por “apodos” (Tabla 1).

Análisis exploratorio de la validez de constructo del cuestionario resultante, segunda etapa de adaptación transcultural y reducción del instrumento preservando los ítems más representativos de cada dominio

El cuestionario se administró a una muestra de 100 alumnos mayores de 13 años (edad media

TABLA 1. Cambios efectuados durante el proceso de adaptación transcultural al español hablado en Argentina del cuestionario APRI para pesquisa de acoso escolar por pares luego de entrevistas cognitivas con una muestra de adolescentes y de la discusión de un grupo de expertos

Cambios	Versión de la escala	
	Validada en España	Adaptada transculturalmente en Argentina
Ítem 2 ^a	Me empujan para <i>molestarme</i>	Me empujan para <i>lastimarme</i>
Ítem 18 ^{b,c}	Me ponen <i>motes</i> que no me gustan	Me ponen <i>apodos</i> que no me gustan
Opciones de la escala ^b	Bastantes veces Constantemente	Frecuente Siempre

^a Cambio realizado por el grupo de expertos.

^b Cambio realizado a partir de las entrevistas cognitivas con los adolescentes.

^c Pregunta luego eliminada del cuestionario por el grupo de expertos.

14 años, 52 % varones). Tras la rotación del AFE, los ítems expresaron niveles de saturación entre 0,85 y 0,01 (Tabla 2).

El primer factor representa el dominio de *Victimización social y/o verbal* (VSV) y el segundo, el de *Victimización física* (VF). Como se observa en la tabla 2, 13 de los 19 ítems se comportaron psicométricamente de acuerdo con lo esperado por el tipo de información que recolectan. Sin embargo, y al igual que en España, el ítem 2 (*Recibir empujones*), que conceptualmente pertenece al dominio VF, presentó una saturación mayor (0,44) en el factor VSV, cargando con un muy bajo valor (0,01) en VF. Respecto del ítem 8 (*Se tropiezan contra mí para molestar me cuando pasan a mi lado*), también presentó una saturación de 0,38 en el factor VSV y de 0,003 en VF.

También hubo ítems que se esperaba que cargaran en el factor VSV y lo hicieron con más fuerza en VF. Fueron los ítems 1 (*Se burlan de mí*), 13 (*Me ridiculizan diciendo cosas desagradables sobre mí*), 14 (*Cuentan cosas falsas sobre mí, para hacerme daño*) y 18 (*Me ponen apodosos que no me gustan*), que presentaron respectivamente saturaciones de 0,64, 0,85, 0,44 y 0,50 en el factor VF, y que claramente

representan acciones de acoso correspondientes al dominio VSV.

La Tabla 2 describe los resultados del AFE.

Una vez identificados los ítems con menor carga en cada dominio o que cargaban en un factor diferente al esperado, se los sometió a discusión con el grupo de expertos. Sobre la base de la redundancia conceptual, de la representatividad cultural de cada ítem y del comportamiento psicométrico, se acordó la eliminación de 5 ítems, 1 de ellos perteneciente al dominio VF y 4 pertenecientes al dominio VSV. Quedaron solamente incluidos en el cuestionario los 14 ítems que se muestran en negrita en la tabla 2.

El grupo de expertos decidió eliminar el número 8 (*Se tropiezan contra mí para molestar me cuando pasan a mi lado*) porque, además de cargar en el factor inadecuado (VSV), los expertos manifestaron que, en este medio, este tipo de conducta es muy común que sea interpretada más como una broma que expresa camaradería y complicidad que como un gesto de acoso escolar.

El grupo de expertos decidió también reformular el ítem 2 (*Me empujan para molestar me*)

TABLA 2. Resultado del análisis factorial exploratorio usando como método de extracción el análisis de componentes principales y como método de rotación la normalización Oblimin con Kaiser, de la versión adaptada transculturalmente al español hablado en Argentina del cuestionario APRI para pesquisa de acoso escolar por pares

Ítems	Dominios	
	Verbal/social	Físico
Se burlan de mí.	0,293	0,649
Me empujan para molestar me.	0,447	0,019
No quieren ser mis amigos porque alguno(s) me rechaza(n).	0,433	0,341
Hacen comentarios desagradables sobre mí.	0,8	0,044
Me pegan.	0,312	0,655
Alguno me ignora cuando está con sus amigos.	0,349	0,084
Se ríen haciéndome bromas pesadas o cuentan chistes sobre mí.	0,43	0,344
Se tropiezan contra mí para molestar me cuando pasan a mi lado.	0,385	0,003
Convencen a otros para que no me hablen y se pongan en mi contra.	0,77	0,004
Rompen mis cosas a propósito.	0,132	0,396
Dicen cosas desagradables sobre mi aspecto físico.	0,788	0,005
No me invitan cuando se juntan, van a fiestas, o a casas de compañeros porque no le caigo bien a alguien que va.	0,687	0,064
Me ridiculizan diciendo cosas desagradables sobre mí.	0,132	0,853
Cuentan cosas falsas sobre mí para hacerme daño.	0,076	0,448
Me tiran objetos para molestar me.	0,013	0,725
Me amenazan con pegarme o hacerme daño.	0,26	0,869
No me incluyen en actividades, juegos o reuniones a propósito.	0,635	0,48
Me ponen apodosos que no me gustan.	0,403	0,5
Se metieron conmigo a través de las redes sociales (Instagram, Facebook, WhatsApp, etc.).	0,505	0,192

Los ítems resaltados son los incluidos en la versión abreviada del cuestionario.

de dicho dominio a (*Me empujan para lastimarme*) para conservarlo en la versión abreviada del cuestionario, argumentando que la acción de empujarse es muy frecuente entre adolescentes y que no siempre tiene una connotación agresiva. Por esta razón, se decidió especificar que esa conducta es para lastimar, con el objetivo de capturar la sensación subjetiva de quien experimenta el maltrato.

El dominio VSV contaba con 13 ítems (1, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 17, 18 y 19), de los cuales el grupo de expertos decidió eliminar 4 (1, 13, 14 y 18) porque no cargaron en el factor VSV, que era lo esperable respecto del comportamiento psicométrico. Otra argumentación para eliminar estos ítems es que en 3 de ellos –1 (*Se burlan de mí*), 13 (*Me ridiculizan diciendo cosas desagradables sobre mí*) y 14 (*Cuentan cosas falsas sobre mí, para hacerme daño*)– se verifica una redundancia con otros tres que fueron conservados, ya que dichos conceptos ya están representados en otras preguntas como la 4 (*Hacen comentarios desagradables sobre mí*), la 11 (*Dicen cosas desagradables sobre mi aspecto físico*) y la 7 (*Se ríen haciéndome bromas pesadas o cuentan chistes sobre mí*), que sí tuvieron el comportamiento psicométrico esperado en el AFE.

Los expertos también decidieron eliminar el ítem 18 (*Me ponen apodos que no me gustan*) ya que, además de comportarse psicométricamente

de forma ambigua (carga levemente mayor en VF que en VSV), la información que recoge ya se encuentra representada por los ítems 4 y 11 (ver párrafo anterior). Por otro lado, y si bien la pregunta estaba claramente formulada haciendo alusión a “apodos que no me gustan”, dado que es muy común en nuestro medio el uso de apodos sin connotación de maltrato, el grupo de expertos interpretó que el comportamiento psicométrico diferente al esperable podría estar explicado por la dificultosa interpretación de la connotación potencialmente agresiva de un apodo empleado para victimizar a quien lo recibe.

El grupo de expertos consideró que la versión resultante de este proceso tenía una adecuada validez de apariencia y de contenido.

Versión final resultante del cuestionario

A partir de los resultados obtenidos, se propone una versión abreviada conformada por 14 ítems divididos en dos dominios: VF (ítems 2, 5, 10, 15 y 16) y VSV (3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 17 y 19) (Tabla 3). (*Cuestionario en formato word*).

DISCUSIÓN

Este trabajo describe los resultados del AFE de la versión adaptada transculturalmente al español hablado en Argentina del cuestionario APRI para pesquisar acoso escolar en adolescentes,

TABLA 3. Versión final de la adaptación transcultural y reducción de ítems del cuestionario

Durante este año escolar, en mi escuela o colegio:	Nunca	Alguna vez	Frecuentemente	Muchas veces	Siempre
1. Me empujan para lastimarme.					
2. No quieren ser mis amigos porque alguno(s) me rechaza(n).					
3. Hacen comentarios desagradables sobre mí.					
4. Me pegan.					
5. Alguno me ignora cuando está con sus amigos.					
6. Se ríen haciéndome bromas pesadas o cuentan chistes sobre mí.					
7. Convencen a otros para que no me hablen y se pongan en mi contra.					
8. Rompen mis cosas a propósito.					
9. Dicen cosas desagradables sobre mi aspecto físico.					
10. No me invitan cuando se juntan, van a fiestas o a casas de compañeros porque no le caigo bien a alguien que va.					
11. Me tiran objetos para molestarme.					
12. Me amenazan con pegarme o hacerme daño.					
13. No me incluyen en actividades, juegos o reuniones a propósito.					
14. Se metieron conmigo a través de las redes sociales (Instagram, Facebook, WhatsApp, etc.).					

Fuente: Herrera Bornes MF, Terceiro D, Vázquez Peña F, Burdisso N, Terrasa S. Propuesta de una versión abreviada de un cuestionario internacional para pesquisar acoso escolar: adaptación al español de Argentina y análisis factorial exploratorio. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(x):000-000

desarrollado originalmente en Australia y luego validado en España.²⁴

El instrumento logró alcanzar validez aparente –los expertos y los usuarios estuvieron de acuerdo respecto de que la herramienta mide las variables que queremos evaluar– y validez de contenido –logra medir las diferentes dimensiones del constructo–. Sin embargo, la principal limitación de la investigación es no haber podido documentar la validez de constructo de esta versión adaptada del cuestionario mediante un análisis factorial confirmatorio, como se había previsto en el diseño original, debido a que la pandemia por COVID-19 obligó a interrumpir el año escolar y no fue posible seguir encuestando alumnos. Por lo tanto, el trabajo se realizó con el número de encuestas obtenidas inicialmente. El instrumento que aquí se propone cuenta con la ventaja de haber sido validado en España, y suma la adaptación al español de Argentina y las modificaciones para mejorar su comportamiento psicométrico a nivel local.

Una limitación del instrumento APRI es que, al igual que la dimensión “aceptación social” del cuestionario Kidscreen-52,³⁰ se focaliza solo en la victimización. Cabe aclarar que el acoso escolar es un proceso sistémico que comprende diferentes actores, ya que, además de las víctimas y sus victimarios, participan también los testigos pasivos de los hechos de violencia y las autoridades escolares.³¹ En este sentido, se considera que el cuestionario aquí propuesto será útil para detectar a las víctimas de acoso escolar porque hace preguntas al adolescente según su experiencia personal en primera persona. Sin embargo, tiene la limitación de no recabar información sobre los otros actores del proceso (victimarios, testigos y/o autoridades escolares). Este aspecto debe ser tomado en cuenta cuando se lo emplee a futuro, tanto para estudios de prevalencia como para el diseño de programas de prevención.

Para concluir, se considera que, a partir de este primer paso de adaptación transcultural en Argentina, se ha obtenido un cuestionario abreviado que cuenta con equivalencia semántica respecto del instrumento original y con una adecuada validez aparente y de contenido. Queda todavía por delante realizar un análisis factorial confirmatorio en una nueva muestra y evaluar si la versión argentina es sensible para detectar cambios en los niveles de acoso escolar, por ejemplo, los consecutivos a la implementación de programas de prevención a nivel local. ■

Agradecimientos

A la Lic. Julieta Muñoz y a los Profesores Ivana Frangi y Carlos Nievas por su participación en calidad de expertos para analizar y consensuar los cambios realizados al cuestionario.

REFERENCIAS

1. Olweus D. Aggression in the Schools: Bullies and Whipping Boys. Washington: Hemisphere Publishing Corporation; 1978.
2. Sociedad Española de Medicina Familia y Comunitaria (semFYC). Tratado De Medicina Familiar Y Comunitaria. 2da ed. Madrid: Panamericana; 2012.
3. García Contiente X, Pérez Giménez A, Nebot Adell M. Factores relacionados con el acoso escolar (bullying) en los adolescentes de Barcelona. *Gac Sanit*. 2010; 24(2):103-8.
4. Wolke D, Woods S, Bloomfield L, Karstadt L. Bullying involvement in primary school and common health problems. *Arch Dis Child*. 2001; 85(3):197-201.
5. Bond L, Carlin JB, Thomas L, Rubin K, Patton G. Does bullying cause emotional problems? A prospective study of young teenagers. *BMJ*. 2001; 323(7311):480-4.
6. Ramirez M, Wu Y, Kataoka S, Wong M, et al. Youth violence across multiple dimensions: a study of violence, absenteeism, and suspensions among middle school children. *J Pediatr*. 2012; 161(3):542-6.e2.
7. Yen C-F, Yang P, Wang P-W, Lin H-C, et al. Association between school bullying levels/types and mental health problems among Taiwanese adolescents. *Compr Psychiatry*. 2014; 55(3):405-13.
8. Weng X, Chui W, Liu L. Bullying Behaviors among Macanese Adolescents-Association with Psychosocial Variables. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14(8):887.
9. Ford R, King T, Priest N, Kavanagh A. Bullying and mental health and suicidal behaviour among 14- to 15-year-olds in a representative sample of Australian children. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017; 51(9):897-908.
10. Bhatta MP, Shakya S, Jefferis E. Association of being bullied in school with suicide ideation and planning among rural middle school adolescents. *J Sch Health*. 2014; 84(11):731-8.
11. Fahy AE, Stansfeld SA, Smuk M, Smith NR, et al. Longitudinal Associations Between Cyberbullying Involvement and Adolescent Mental Health. *J Adolesc Health*. 2016; 59(5):502-9.
12. Barzilay S, Brunstein Klomek A, Apter A, Carli V, et al. Bullying Victimization and Suicide Ideation and Behavior Among Adolescents in Europe: A 10-Country Study. *J Adolesc Health*. 2017; 61(2):179-86.
13. Romo ML, Kelvin EA. Impact of bullying victimization on suicide and negative health behaviors among adolescents in Latin America. *Rev Panam Salud Pública*. 2016; 40(5):347-55.
14. Walton M. Adult Bullying: Perpetrators and Victims. *J Manag Psychol*. 1998; 13(1/2):122.
15. Smith PK, Singer M, Hoel H, Cooper CL. Victimization in the school and the workplace: are there any links? *Br J Psychol*. 2003; 94(Pt 2):175-88.
16. Craig W, Harel-Fisch Y, Fogel-Grinvald H, Dostaler S, et al. A cross-national profile of bullying and victimization among adolescents in 40 countries. *Int J Public Health*. 2009; 54(Suppl 2):216-24.
17. Marín-Martínez A, Reidl Martínez LM. Validación psicométrica del cuestionario “así nos llevamos en la escuela” para evaluar el hostigamiento escolar (bullying) en primarias. *RMIE*. 2013; 18(56):11-36.
18. Moreno C. El Fenómeno bullying en adolescentes mendocinos. Asociación Argentina de Ciencia del comportamiento. XV Reunión Nacional IV reunión internacional. 26-28 de agosto de 2015. San Miguel de Tucumán. 2015.

19. Durán L, Scherñuk Schrok JC, Panizoni SP, Jouglard EF, et al. Intimidación escolar: concordancia entre la percepción de los cuidadores y sus hijos. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(1):35-42.
20. Vera Giraldo CY, Vélez CM, García HI. Medición del bullying escolar: Inventario de instrumentos disponibles en idioma español. *PSIENCIA*. 2017; 9(1):31.
21. Parada R. Adolescent peer Relations Instrument: A Theoretical and Empirical Basis for the Measurement of Participant Roles in Bullying and Victimization of Adolescence: An Interim Test Manual and a Research Monograph. Penrith South, DC, Australia: SELF. 2000.
22. Gascón-Cánovas JJ, Russo de Leon JR, Cózar Fernández A, Heredia Calzado JM. Adaptación cultural al español y baremación del Adolescent Peer Relations Instrument (APRI) para la detección de la victimización por acoso escolar: Estudio preliminar de las propiedades psicométricas. *An Pediatr*. 2017; 87(1):9-17.
23. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005; 8(2):94-104.
24. Lloret-Segura S, Ferreres-Traver A, Hernández-Baeza A, Tomás-Marco I. El análisis factorial exploratorio de los ítems: una guía práctica, revisada y actualizada. *Anal Psicol*. 2014; 30(3):1151-69.
25. Ramada-Rodilla JM, Serra-Pujadas C, Delclós-Clanchet GL. Adaptación cultural y validación de cuestionarios de salud: revisión y recomendaciones metodológicas. *Salud Pública Méx*. 2013; 55(1):57-66.
26. Streiner D, Norman GR. *Health Measurement Scales: A practical guide to their development and use*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
27. Hair JF, Black W, Babin BJ, Anderson RE. *Multivariate Data Analysis*. 7th ed. Hoboken: Pearson; 2009.
28. Gómez AG. El Decreto 297/2020 de aislamiento social preventivo y obligatorio: análisis constitucional e implicancias penales de su incumplimiento. *Rev Derecho Penal Criminol*. 2020; 10(4):3-13.
29. Streiner DL. Figuring out factors: the use and misuse of factor analysis. *Can J Psychiatry*. 1994; 39(3):135-40.
30. Berra S, Tebé C, Esandi M, Carignano C. Fiabilidad y validez del cuestionario KIDSCREEN-52 para medir calidad de vida relacionada con la salud para población argentina de 8 a 18 años. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(1):29-36.
31. Trautmann MA. Maltrato entre pares o "bullying": Una visión actual. *Rev Chil Pediatr*. 2008; 79(1):13-20.

Artículos seleccionados

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

Arch Dis Child Educ Pract Ed; 2021 May 21: edpract-2020-320928.

Prácticas Recomendadas. Interconsulta de 15 minutos: Un abordaje ABCDE para la evaluación nutricional de los recién nacidos prematuros (Embleton ND. *Fifteen-minute consultation: ABCDE approach to nutritional assessment in preterm infants*)

Esta es una traducción al idioma español del artículo original publicado en idioma inglés.

Traducción: Débora Sabatelli, María P. Carrascal, Gonzalo L. Mariani. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Lancet Child Adolesc Health. 2018 Oct;2(10):715-725.

Vigabatrin con tratamiento hormonal versus tratamiento hormonal exclusivo para los espasmos infantiles: resultados a los 18 meses de un estudio abierto, aleatorizado, controlado (O'Callaghan FJ, et al. *Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial*)

Comentario: Hugo A. Arroyo. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Ciudad de Buenos Aires.

Suplemento 1

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Los siguientes artículos se encuentran disponibles como Suplemento 1 de *Archivos Argentinos de Pediatría* en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos").

Tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (aGnRH) en niñas, niños y adolescentes

Comité Nacional de Endocrinología

Guías para el diagnóstico y seguimiento de niños y adolescentes portadores de hipertensión portal

Comité Nacional de Hepatología, Comité Nacional de Gastroenterología

Guía para el seguimiento de pacientes pediátricos con enfermedad hepática crónica

Comité Nacional de Hepatología

Proposal for a short version of an international questionnaire to detect bullying: adaptation to Argentine Spanish language and exploratory factor analysis

M. Florencia Herrera Bornes^a , Diego Terceiro^a , Fernando Vázquez Peña^a ,
Natividad Burdisso^a , Sergio Terrasa^{a,b} 

ABSTRACT

Introduction. Bullying encompasses intentional intimidation, abuse, and physical or psychological harassment behaviors by a student (bully) against another student (victim) repeatedly. It includes physical and verbal abuse, social exclusion, and cyberbullying. Victims miss school more often and have a higher risk for somatic symptoms, anxiety, depression, and suicide. Although the Adolescent Peer Relations Instrument (APRI) is a bullying screening questionnaire (19 items) validated in Spain in 2016, there was no validated instrument available in Argentina.

Objective. To obtain a short version adapted to Argentine Spanish of the APRI.

Population and method. The APRI, a questionnaire to screen for bullying among adolescents, was cross-culturally adapted to Argentine Spanish language and then questionnaire items were reduced by a mathematical process (exploratory factor analysis) and a conceptual process (expert committee). Participants were adolescents aged 13-17 years who were attending secondary public schools in the city of Boulogne Sur Mer, San Isidro, province of Buenos Aires.

Results. A short questionnaire version made up of 14 items divided into 2 dimensions (physical abuse and social and verbal victimization) was obtained.

Conclusions. The resulting short questionnaire is semantically equivalent to the original version and also has adequate apparent and content validity.

Key words: bullying, surveys and questionnaires, adolescent, Adolescent Peer Relations Instrument.

INTRODUCTION

Peer bullying¹ refers to intentional intimidation, abuse, and physical or psychological harassment behaviors by a student against another student repeatedly over time and for the purpose of hurting, humiliating, and isolating a victim who does not know and/or cannot defend themselves.² There are different types of bullying: physical, verbal, social exclusion, and cyberbullying.³

Bullying victims tend to miss school more often and have a poorer academic performance,⁴⁻⁶ more somatic symptoms, and a higher incidence of mood disorders,⁷⁻¹¹ which may carry on to adulthood. It also increases the risk for suicide ideation¹² and/or attempt¹³ and is associated with a worse social and future job insertion.^{14,15}

According to global data, 11% of adolescents admitted that they had bullied a fellow student, 13% stated that they had been bullied, and 4%, that they had played both roles,¹⁶ which is consistent with what has been documented in Latin America.¹⁷

Although some data is available in Argentina,^{18,19} they were documented using screening instruments that had not been locally validated, probably because most structured questionnaires were developed using process of little methodological quality²⁰ or are very extensive. An exception to this is the Adolescent Peer Relations Instrument (APRI), a questionnaire to detect bullying made up of 19 items²¹ that has been validated in Spain.²²

To prevent bullying and its

- a. Family and Community Medicine Service, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- b. Department of Research of Hospital Italiano de Buenos Aires, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

M. Florencia Herrera Bornes:
mariaflorenciaherrera
bornes@gmail.com

Funding:

Family and Community Medicine Service of Hospital Italiano de Buenos Aires.

Conflict of interest:

None.

Received: 10-15-2020

Accepted: 7-2-2021

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.14>

To cite: Herrera Bornes MF, Terceiro D, Vázquez Peña F, Burdisso N, Terrasa S. Proposal for a short version of an international questionnaire to detect bullying: adaptation to Argentine Spanish language and exploratory factor analysis. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):14-20.

consequences, it is necessary to have reliable data obtained using instruments that have been cross-culturally adapted to Argentine Spanish and that can be easily and rapidly completed. For this reason, we started the validation process for a short version of the APRI so that it could be implemented in a practical manner to screen for bullying in Argentine schools.

OBJECTIVE

To obtain a short version cross-culturally adapted to Argentine Spanish of the APRI questionnaire to detect bullying.

POPULATION AND METHODS

Design

Cross-cultural adaptation of a questionnaire to Argentine Spanish, followed by a conceptual process of item reduction and apparent and content validation (expert committee), and an exploratory factor analysis (EFA)²³ using a cross-sectional study.

Population

Adolescents aged 13-17 years with a middle and low socioeconomic level attending secondary schools no. 20 and no. 24 in Boulogne Sur Mer, San Isidro, province of Buenos Aires. These are public schools located in the influence area of Centro de Salud San Pantaleón, where the study authors practice. Both study sites agreed to collaborate and all students who met the inclusion criteria were invited to participate.

Instrument

The Spanish version²⁴ of the APRI includes a physical victimization dimension (6 items), a verbal/social victimization dimension (12 items), and an item about cyberbullying. Each item contains an ordinal scale to assess the frequency of victimization situations. The sum of values in each item results in an overall score. An overall score of 2.1 (95% confidence interval: 1.7-2.5) correlates to null bullying levels; 6.9 (6.1-6.9), to moderate bullying levels; and 16.7 (14.7-18.7), to severe bullying levels. Reliability –overall and in each sub-scale– is satisfactory (between 0.85 and 0.94).

Cross-cultural adaptation of the APRI^{25,26}

- a) Adaptation to Argentine Spanish language by 3 separate investigators who were native speakers.
- b) Reconciliation of the 3 adaptations and

comparison of the resulting version with the original instrument, assessing any discrepancy in how questions were written and conceptual, semantic, and content equivalences.

- c) Recorded cognitive interviews with 10 adolescents (5 boys and 5 girls) to identify comprehension problems.
- d) Review of interview results, development of the final version after looking for any grammar or spelling mistake, and description of decisions made during the process.

Assessment of construct validity and reduction of instrument items by maintaining the most representative items in each dimension

The resulting version was administered to a new sample of adolescents. Two investigators attended the school during class hours. After being introduced by the responsible teacher, they explained the questionnaire to each class for 5 minutes and obtained the written and signed informed consent from each student. The questionnaires were hand-delivered and students had 10 minutes to complete them individually and on their own. They had to attach their first and last names in the questionnaire sheet so that if any of them obtained a score indicating that they might be a bullying victim, school authorities could be warned. Investigators were available to answer any question about how to complete the questionnaire. Once completed, each student placed the questionnaire in an opaque envelope to keep answers confidential from the rest of their fellow students.

An EFA²³ was done based on these answers to document if the questionnaire's mathematical behavior was compatible with its conceptual organization. Internal validity was assessed using extraction methods (analysis of principal components technique) and rotation techniques (oblimin with Kaiser normalization)²³ with the SPSS® software.

It is worth noting that the original objective was to perform a confirmatory factor analysis and that, for models containing up to 7 latent variables with low factor loads and less than 3 variables per construct, Hair²⁷ recommends having at least 150 observations and also describes the need to increase the sample size when using ordinal variables and/or variables without a normal distribution. For these reasons, 300 adolescents were initially considered to be invited. However, the closing of schools established by the Executive Power²⁸ due to the COVID-19 pandemic made it

impossible to reach such sample size; therefore, we decided to perform an EFA²³, which is a more economical technique in terms of sample size. With an EFA, and as stated by Streiner,²⁹ having 5 observations per questionnaire item is enough, as long as there are at least 100.

A group of experts was then summoned, made up of 2 physical education teachers, 1 child and adolescent psychologist, 1 family physician, and 2 experts on questionnaires. This group modified the text and/or removed items with factor loads that were in conflict with their conceptual representation or that collected redundant information already obtained through other items.

Ethical aspects

Student participation was voluntary and was preceded by a process to obtain a written and signed informed consent. Students were assured that data would remain confidential and were given a document with resources they could use to seek help in case of suffering bullying. If bullying was suspected (questionnaire score above 6.1), school authorities were notified. The study was developed in accordance with national and provincial regulations on human health research, Ministry Resolution no. 1480/2011, the Declaration of Helsinki, as amended, and Law No. 25326 for Personal Data Protection.

The protocol was approved (No. 3831) by the Research Protocol Ethics Committee of Hospital Italiano de San Justo.

RESULTS

First stage of cross-cultural adaptation of the long questionnaire version to Argentine Spanish language

Comprehension difficulties were detected during the cognitive interviews so “several times” was replaced with “often” and “constantly” with “always.” In addition, in item 18, we also changed the Spanish term used for “nicknames” for a more local term (Table 1).

Exploratory analysis of the resulting questionnaire’s construct validity, second stage of cross-cultural adaptation and reduction of instrument items by maintaining the most representative items in each dimension

The questionnaire was administered to a sample of 100 students older than 13 years (mean age: 14 years, 52% were males). After the EFA rotation, items showed saturation levels between 0.85 and 0.01 (Table 2).

The first factor accounts for the *social and/or verbal victimization* (SVV) dimension and the second one, for the *physical victimization* (PV) dimension. As observed in Table 2, 13 out of the 19 items showed the psychometric behavior expected for the type of information collected. However, and as observed in Spain, item 2 (*They push me*), which is conceptually part of the PV dimension, showed a higher saturation (0.44) in the SVV factor, with a very low load (0.01) in the PV factor. Item 8 (*They bump into me to bother me when they pass by me*) also showed a saturation of 0.38 in the SVV factor and 0.003 in the PV factor.

TABLE 1. Modifications introduced during the cross-cultural adaptation into Argentine Spanish of the APRI questionnaire to screen for peer bullying following cognitive interviews with a sample of adolescents and the expert group discussion

Modifications	Version of the instrument	
	validated in Spain	cross-culturally adapted in Argentina
Item 2 ^a	<i>They push me to bother me</i>	<i>They push me to hurt me</i>
Item 18 ^{b,c}	<i>They give me motes (nicknames)</i>	<i>They give me apodos (nicknames)</i>
Scale options ^b	<i>I don't like</i>	<i>I don't like</i>
	<i>Several times</i>	<i>Often</i>
	<i>Constantly</i>	<i>Always</i>

^a Modification introduced by the expert group.

^b Modification made based on cognitive interviews with adolescents.

^c Item removed from the questionnaire by the expert group.

Other items were also expected to have a more relevant load in the SVV factor, but showed a stronger load in the PV factor. Those were items 1 (*They tease me*), 13 (*They mock me saying unpleasant things about me*), 14 (*They tell lies about me to hurt me*), and 18 (*They give me nicknames I don't like*), which showed saturation values of 0.64, 0.85, 0.44, and 0.50, respectively, in the PV factor and which clearly represent bullying actions corresponding to the SVV dimension.

Table 2 describes the EFA results.

Once identified, items with a lower load in each dimension or that loaded a factor different than expected were discussed by the expert group. Based on conceptual redundancy, cultural representativeness of each item, and psychometric behavior, it was decided to remove 5 items: 1 from the PV dimension and 4 from the SVV dimension. The questionnaire included only the 14 items shown in bold in Table 2.

The expert group decided to remove item 8 (*They bump into me to bother me when they pass by me*) because, in addition to showing an inadequate factor load (SVV), experts indicated that, in this

setting, this type of behavior is very commonly interpreted as a prank to show camaraderie and complicity than as a bullying action. The expert group also decided to rewrite item 2 (*They push me to bother me*) from this dimension to *They push me to hurt me* to keep it in the short questionnaire version because they argued that pushing is very common among adolescents and that it is not always construed as an aggression. For this reason, they decided to specify that the action's purpose was to hurt someone so that the subjective feeling of the victim was captured.

The SVV dimension included 13 items (1, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 17, 18, and 19). In this case, the expert group decided to remove 4 items (1, 13, 14, and 18) because they did not load into the SVV factor, as expected in relation to psychometric behavior. Another reasoning to remove these items is that 3 of them—1 (*They tease me*), 13 (*They mock me saying unpleasant things about me*), and 14 (*They tell lies about me to hurt me*)—overlap with 3 other items that were maintained because such concepts are represented in other questions, such as items 4 (*They say mean things about me*), 11 (*They*

TABLE 2. Result of the exploratory factor analysis using a principal component analysis as an extraction method and oblimin with Kaiser normalization as a rotation method, for the cross-cultural adaptation into Argentine Spanish of the APRI questionnaire to screen for peer bullying

Items	Dimensions	
	Verbal/social	Physical
They tease me.	0.293	0.649
They push me to bother me.	0.447	0.019
They won't be friends with me because someone/some people do not like me.	0.433	0.341
They say mean things about me.	0.8	0.044
They hit me.	0.312	0.655
Someone ignores me when he/she is with their friends.	0.349	0.084
They have fun playing nasty tricks on me or joking about me.	0.43	0.344
They bump into me to bother me when they pass by me.	0.385	0.003
They get others to not speak to me and turn them against me.	0.77	0.004
They damage my belongings on purpose.	0.132	0.396
They say unpleasant things about my looks.	0.788	0.005
I am not invited when they get together or go to parties or the homes of other students because someone who is going does not like me.	0.687	0.064
They mock me saying unpleasant things about me.	0.132	0.853
They tell lies about me to hurt me.	0.076	0.448
They throw objects at me to bother me.	0.013	0.725
They threaten to hit or hurt me.	0.26	0.869
They exclude me from activities, games or meetings on purpose.	0.635	0.48
They give me nicknames I don't like.	0.403	0.5
They've harassed me through social networks (Instagram, Facebook, WhatsApp, etc.)	0.505	0.192

The items in bold were included in the short questionnaire version.

say unpleasant things about my looks), and 7 (*They have fun playing nasty tricks on me or joking about me*), which did show the expected psychometric behavior in the EFA.

Experts also decided to remove item 18 (*They give me nicknames I don't like*) because, in addition to showing an ambiguous psychometric behavior (mildly higher load in the PV than in the SVV factor), the information it collects is already represented by items 4 and 11 (see above). Furthermore, and although the question was clearly formulated to mean "nicknames I don't like," in our setting it is very common to use nicknames without bullying connotations, so the expert group interpreted that the psychometric behavior different from what was expected may be explained by the difficult interpretation of the potentially aggressive connotation of a nickname used to victimize the target subject.

The expert group considered that the version resulting from this process had an adequate apparent and content validity.

Resulting final version of the questionnaire

Based on the results, the proposed short version is made up of 14 items divided into 2 dimensions: PV (items 2, 5, 10, 15, and 16) and SVV (3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 17, and 19) (*Table 3*). (*Questionnaire in Word format.*)

DISCUSSION

This study describes the EFA results of the cross-culturally adaptation into Argentine Spanish language of the APRI questionnaire to detect bullying among adolescents, originally developed in Australia and subsequently validated in Spain.²⁴

The instrument achieved apparent validity –both experts and users agreed that the questionnaire measures the targeted variables– and content validity –it measures the different construct dimensions–. However, the main limitation of this study is that it did not document the construct validity of the adapted version using a confirmatory factor analysis, as anticipated in the

TABLE 3. Final version of the cross-cultural adaptation and reduced number of questionnaire items

During this academic year, in my school:	Never	Sometimes	Often	Many times	Always
1. They push me to hurt me.					
2. They won't be friends with me because someone/ some people do not like me.					
3. They say mean things about me.					
4. They hit me.					
5. Someone ignores me when he/she is with their friends.					
6. They have fun playing nasty tricks on me or joking about me.					
7. They get others to not speak to me and turn them against me.					
8. They damage my belongings on purpose.					
9. They say unpleasant things about my looks.					
10. I am not invited when they get together or go to parties or the homes of other students because someone who is going does not like me.					
11. They throw objects at me to bother me.					
12. They threaten to hit or hurt me.					
13. They exclude me from activities, games or meetings on purpose.					
14. They've harassed me through social networks (Instagram, Facebook, WhatsApp, etc.)					

original study design, due to the closing of schools established in relation to the COVID-19 pandemic, which prevented us from getting more students to complete the questionnaire. Therefore, the study was carried out using the questionnaires collected initially.

The instrument proposed here has the advantage of already being validated in Spain, and now there is also an adaptation to Argentine Spanish available, which includes modifications aimed at improving its psychometric behavior at a local level.

A limitation of the APRI is that, as in the "social acceptance" dimension of the Kidscreen-52 questionnaire,³⁰ it focuses only on victimization. It is worth noting that bullying is a systemic process that involves different actors because, in addition to victims and bullies, passive witnesses of violent situations and school authorities also take part.³¹ In this regard, the questionnaire proposed here will be useful to detect bullying victims because it asks adolescents about their personal experience first-hand. However, a limitation is that it does not collect information about the other bullying participants (bullies, witnesses and/or school authorities). This aspect should be taken into consideration if used in the future, both in prevalence studies and the design of prevention programs.

To conclude, we believe that, based on this first cross-cultural adaptation into Argentine Spanish, we have obtained a short questionnaire that is semantically equivalent to the original instrument and has an adequate apparent and content validity. Still ahead lies a confirmatory factor analysis with a new sample and an assessment to determine whether the Argentine version is sensitive to detect changes in bullying levels, for example, following the implementation of local prevention programs. ■

Acknowledgments

To Lic. Julieta Muñoz and Professors Ivana Frangi and Carlos Nievas for their participation as experts to analyze and agree on the changes made to the questionnaire.

REFERENCES

1. Olweus D. Aggression in the Schools: Bullies and Whipping Boys. Washington: Hemisphere Publishing Corporation; 1978.
2. Sociedad Española de Medicina Familia y Comunitaria (semFYC). Tratado De Medicina Familiar Y Comunitaria. 2^{da} ed. Madrid: Panamericana; 2012.
3. García Continente X, Pérez Giménez A, Nebot Adell M. Factores relacionados con el acoso escolar (bullying) en los adolescentes de Barcelona. *Gac Sanit*. 2010; 24(2):103-8.
4. Wolke D, Woods S, Bloomfield L, Karstadt L. Bullying involvement in primary school and common health problems. *Arch Dis Child*. 2001; 85(3):197-201.
5. Bond L, Carlin JB, Thomas L, Rubin K, Patton G. Does bullying cause emotional problems? A prospective study of young teenagers. *BMJ*. 2001; 323(7311):480-4.
6. Ramirez M, Wu Y, Kataoka S, Wong M, et al. Youth violence across multiple dimensions: a study of violence, absenteeism, and suspensions among middle school children. *J Pediatr*. 2012; 161(3):542-6.e2.
7. Yen C-F, Yang P, Wang P-W, Lin H-C, et al. Association between school bullying levels/types and mental health problems among Taiwanese adolescents. *Compr Psychiatry*. 2014; 55(3):405-13.
8. Weng X, Chui W, Liu L. Bullying Behaviors among Macanese Adolescents-Association with Psychosocial Variables. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14(8):887.
9. Ford R, King T, Priest N, Kavanagh A. Bullying and mental health and suicidal behaviour among 14- to 15-year-olds in a representative sample of Australian children. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017; 51(9):897-908.
10. Bhatta MP, Shakya S, Jefferis E. Association of being bullied in school with suicide ideation and planning among rural middle school adolescents. *J Sch Health*. 2014; 84(11):731-8.
11. Fahy AE, Stansfeld SA, Smuk M, Smith NR, et al. Longitudinal Associations Between Cyberbullying Involvement and Adolescent Mental Health. *J Adolesc Health*. 2016; 59(5):502-9.
12. Barzilay S, Brunstein Klomek A, Apter A, Carli V, et al. Bullying Victimization and Suicide Ideation and Behavior Among Adolescents in Europe: A 10-Country Study. *J Adolesc Health*. 2017; 61(2):179-86.
13. Romo ML, Kelvin EA. Impact of bullying victimization on suicide and negative health behaviors among adolescents in Latin America. *Rev Panam Salud Pública*. 2016; 40(5):347-55.
14. Walton M. Adult Bullying: Perpetrators and Victims. *J Manag Psychol*. 1998; 13(1/2):122.
15. Smith PK, Singer M, Hoel H, Cooper CL. Victimization in the school and the workplace: are there any links? *Br J Psychol*. 2003; 94(Pt 2):175-88.
16. Craig W, Harel-Fisch Y, Fogel-Grinvald H, Dostaler S, et al. A cross-national profile of bullying and victimization among adolescents in 40 countries. *Int J Public Health*. 2009; 54(Suppl 2):216-24.
17. Marín-Martínez A, Reidl Martínez LM. Validación psicométrica del cuestionario "así nos llevamos en la escuela" para evaluar el hostigamiento escolar (bullying) en primarias. *RMIE*. 2013; 18(56):11-36.
18. Moreno C. El Fenómeno bullying en adolescentes mendocinos. Asociación Argentina de Ciencia del comportamiento. XV Reunión Nacional IV reunión internacional. 26-28 de agosto de 2015. San Miguel de Tucumán. 2015.
19. Durán L, Scherñuk Schrok JC, Panizoni SP, Jouglard EF, et al. Intimidación escolar: concordancia entre la percepción de los cuidadores y sus hijos. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(1):35-42.
20. Vera Giraldo CY, Vélez CM, García HI. Medición del bullying escolar: Inventario de instrumentos disponibles en idioma español. *PSIENCIA*. 2017; 9(1):31.
21. Parada R. Adolescent peer Relations Instrument: A Theoretical and Empirical Basis for the Measurement of Participant Roles in Bullying and Victimization of Adolescence: An Interim Test Manual and a Research Monograph. Penrith South, DC, Australia: SELF. 2000.
22. Gascón-Cánovas JJ, Russo de Leon JR, Cózar Fernández

- A, Heredia Calzado JM. Adaptación cultural al español y baremación del Adolescent Peer Relations Instrument (APRI) para la detección de la victimización por acoso escolar: Estudio preliminar de las propiedades psicométricas. *An Pediatr*. 2017; 87(1):9-17.
23. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005; 8(2):94-104.
24. Lloret-Segura S, Ferreres-Traver A, Hernández-Baeza A, Tomás-Marco I. El análisis factorial exploratorio de los ítems: una guía práctica, revisada y actualizada. *Anal Psicol*. 2014; 30(3):1151-69.
25. Ramada-Rodilla JM, Serra-Pujadas C, Delclós-Clanchet GL. Adaptación cultural y validación de cuestionarios de salud: revisión y recomendaciones metodológicas. *Salud Pública Méx*. 2013; 55(1):57-66.
26. Streiner D, Norman GR. Health Measurement Scales: A practical guide to their development and use. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
27. Hair JF, Black W, Babin BJ, Anderson RE. Multivariate Data Analysis. 7th ed. Hoboken: Pearson; 2009.
28. Gómez AG. El Decreto 297/2020 de aislamiento social preventivo y obligatorio: análisis constitucional e implicancias penales de su incumplimiento. *Rev Derecho Penal Criminol*. 2020; 10(4):3-13.
29. Streiner DL. Figuring out factors: the use and misuse of factor analysis. *Can J Psychiatry*. 1994; 39(3):135-40.
30. Berra S, Tebé C, Esandi M, Carignano C. Fiabilidad y validez del cuestionario KIDSCREEN-52 para medir calidad de vida relacionada con la salud para población argentina de 8 a 18 años. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(1):29-36.
31. Trautmann MA. Maltrato entre pares o "bullying": Una visión actual. *Rev Chil Pediatr*. 2008; 79(1):13-20.

Utilidad de las pruebas analíticas en el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca

Usefulness of analytic tests for the diagnosis of cow's milk protein allergy

M. Cristina Díaz^a , Alberto J. Lavrut^a , Pablo Slullitel^a , M. Verónica Souza^a 

RESUMEN

Introducción. La alergia a las proteínas de la leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en los niños y para su diagnóstico se emplean historia clínica dirigida y prueba de provocación oral (PPO), el dosaje sérico de inmunoglobulina E específica (sIgE) y pruebas cutáneas de puntura (SPT, por su sigla en inglés). Sin embargo, su utilidad diagnóstica es difícil de establecer en la población local. El objetivo fue evaluar la utilidad de las pruebas para el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca (PLV) en la población estudiada.

Población y métodos. Análisis retrospectivo de datos de pacientes atendidos en la Unidad de Alergia del Hospital Elizalde entre 2015 y 2018. Se evaluaron SPT y sIgE para leche, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina y caseína, seguidos de PPO y se determinó la utilidad diagnóstica para cada prueba, y sus combinaciones.

Resultados. Se evaluaron las pruebas de 239 pacientes. La PPO fue hospitalaria en el 54,8 % de los casos, por reexposición domiciliar en el 35,5 % y en el 9,6 % por incorporación de PLV a la madre. La mayor especificidad fue la de SPT con caseína (96,7 %; intervalo de confianza [IC95%]: 90,8-99,3) y la mayor sensibilidad, la de la combinación de SPT y sIgE con los 4 alérgenos (55,3 %; IC95%: 45,7-64,6).

Conclusiones. El trabajo estableció la utilidad diagnóstica de las SPT y el sIgE en la población estudiada.

Palabras clave: hipersensibilidad a la leche, pruebas diagnósticas, valor predictivo de las pruebas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.21>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.21>

a. Unidad de Alergia, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
M. Cristina Díaz:
dramcdiaz@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-11-2020
Aceptado: 5-7-2021

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de alergia alimentaria en el mundo se ha incrementado,¹ tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo.² Esto es especialmente problemático en los niños y afecta su calidad de vida.³ En todo el mundo, entre 220 y 250 millones de personas pueden tener una alergia alimentaria.⁴

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la más frecuente de las alergias alimentarias durante la niñez,⁵ con una prevalencia en países desarrollados que oscila entre el 0,5 % y el 3 %.^{3,5} Un estudio realizado en Argentina informó una prevalencia del 0,8 %.⁶

La APLV se define como una respuesta de hipersensibilidad a las proteínas de la leche de vaca, que ocurre con la exposición a estos alérgenos por ingestión.³ Típicamente, esta reacción es mediada por la inmunoglobulina E (IgE), sin embargo, su evaluación es compleja debido a otros mecanismos, que incluyen reacciones no mediadas por IgE, mixtas, y manifestaciones por mecanismos no inmunes.^{3,7}

El diagnóstico de APLV se basa en una cuidadosa evaluación, que incluye la realización de pruebas de laboratorio, y la determinación final mediante el desafío alimentario doble ciego placebo controlado (DCPC), considerado el estándar de oro.³ En la práctica la prueba de provocación oral sin doble ciego (PPO)⁷ puede tenerse en cuenta como una alternativa adecuada a la DCPC. Sin embargo, ambas resultan costosas en tiempo y recursos, y conllevan el riesgo de anafilaxia.^{3,8,9}

Cómo citar: Díaz MC, Lavrut AJ, Slullitel P, Souza MV. Utilidad de las pruebas analíticas en el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):21-29.

La utilización de las pruebas cutáneas de puntura (SPT, por su sigla en inglés) y el dosaje sérico de IgE específica (sIgE) pueden ser provechosos para el diagnóstico junto a la semiología.

No obstante, su utilidad no está bien determinada, es variable de acuerdo con las diferentes publicaciones¹⁰⁻¹⁷ y, en conocimiento de los autores, no se cuenta con comunicaciones acerca de la utilidad diagnóstica de estas pruebas en Argentina.⁵

OBJETIVO

Evaluar la utilidad de las pruebas para el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca en la población estudiada.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Recolección de datos

Se digitalizaron en Excel^a las historias clínicas de la Unidad de Alergia (UA) del hospital para evaluación por sospecha de APLV durante el período 2015-2018, con un total de 623 registros. Se realizó un estudio transversal y retrospectivo, que fue presentado y aprobado por el Comité de Ética del hospital.

Las variables incluyeron los siguientes datos: fecha de nacimiento y primera consulta; síntomas de presentación; inicio de síntomas; realización, fecha y resultados de las pruebas; alimentación recibida en diferentes etapas de la historia y seguimiento de los pacientes.

Se seleccionaron para el análisis aquellos que presentaban registro de realización de PPO, la cual se consideró el estándar para el diagnóstico.

Se valoró como grupo de síntomas mediados por IgE la urticaria, el angioedema, la anafilaxia, la rinitis, la bronquitis obstructiva recurrente, el asma y los vómitos.

Servicio

La institución es un hospital pediátrico del sistema público de salud y está ubicado en la zona sur de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Durante el período, se atendieron un total de 353 766 consultas de primera vez, con un promedio anual de 88 442. En el mismo período, la UA recibió 5024 consultas de primera vez, con un promedio anual de 1256.

Algoritmo diagnóstico

La UA del hospital realiza la evaluación de sospecha de APLV siguiendo la metodología

DRACMA,^{7,18,19} según el algoritmo de la *Figura 1*. Esta incluye una historia clínica específica diseñada para recolectar información exhaustiva y sistemática que refleje esta metodología (*Figura 2*).

Pruebas diagnósticas

SPT: se utilizaron alérgenos comerciales (Q alergia) de leche entera, alfa-lactoalbúmina (en adelante, alfa), beta-lactoglobulina (en adelante, beta), caseína, con testigo negativo (solución fisiológica) y positivo (histamina). Para el procedimiento se utilizaron lancetas estériles de un solo uso (modelo Morrow-Brown). Se valoraron resultados a los 15 minutos. Se consideró positiva la verificación de una pápula ≥ 3 mm.

sIgE: el método Allergen[®] está basado en un sistema inmunoenzimático de captura (enzimoinmunoensayo por adsorción, ELISA) y utiliza una fase sólida –tiras de pocillos sensibilizadas con anticuerpos anti-IgE humana– para todos los análisis con diferentes alérgenos (leche, alfa, beta, caseína) y para las curvas de calibración. Los resultados $> 0,35$ kU/L se consideraron detectables.

PPO: se requirió un período previo de 4 semanas de dieta de eliminación estricta de PLV. Se realizó a los evaluados por APLV, independientemente de la sintomatología.

En niños alimentados con lactancia materna exclusiva, se realizó una cuidadosa exclusión en la alimentación materna de productos con PLV y se adicionó suplemento de calcio.

En pacientes con alimentación mixta o artificial exclusiva, se indicó el uso de fórmula de aminoácidos libres (AA) para asegurar la eliminación absoluta de PLV. Se realizó un control clínico semanal.

En los pacientes que no presentaron mejoría, se descartó el diagnóstico de APLV.

La PPO fue realizada en aquellos pacientes que luego de 4 semanas presentaron una mejoría notoria de los síntomas. Consistió en la provocación por vía oral con PLV realizada con el paciente internado en el hospital de día en habitación con disponibilidad de oxígeno, laringoscopia y medicación para anafilaxia (adrenalina inyectable, antihistamínicos, corticoides, broncodilatadores, solución fisiológica) y con la colocación de una vía venosa disponible para recibir medicación.

Se realizaron controles de saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, respiratoria y síntomas al inicio y antes de cada aumento de dosis.

Se administró una dosis inicial de 20 ml, que se duplicó cada 20 minutos hasta llegar a una dosis adecuada a la edad, el peso y el estado nutricional.

La prueba se finalizó con la aparición de síntomas, se tomaron las medidas de tratamiento adecuadas y se confirmó el diagnóstico.

En ausencia de síntomas hasta 2 horas posteriores a la última toma, se indicó el alta de internación, alimentación con PLV, pautas de alarma, y control ambulatorio en 24 y 48 horas posteriores, y semanalmente durante un mes. Si no reaparecieron los síntomas, se descartó APLV;

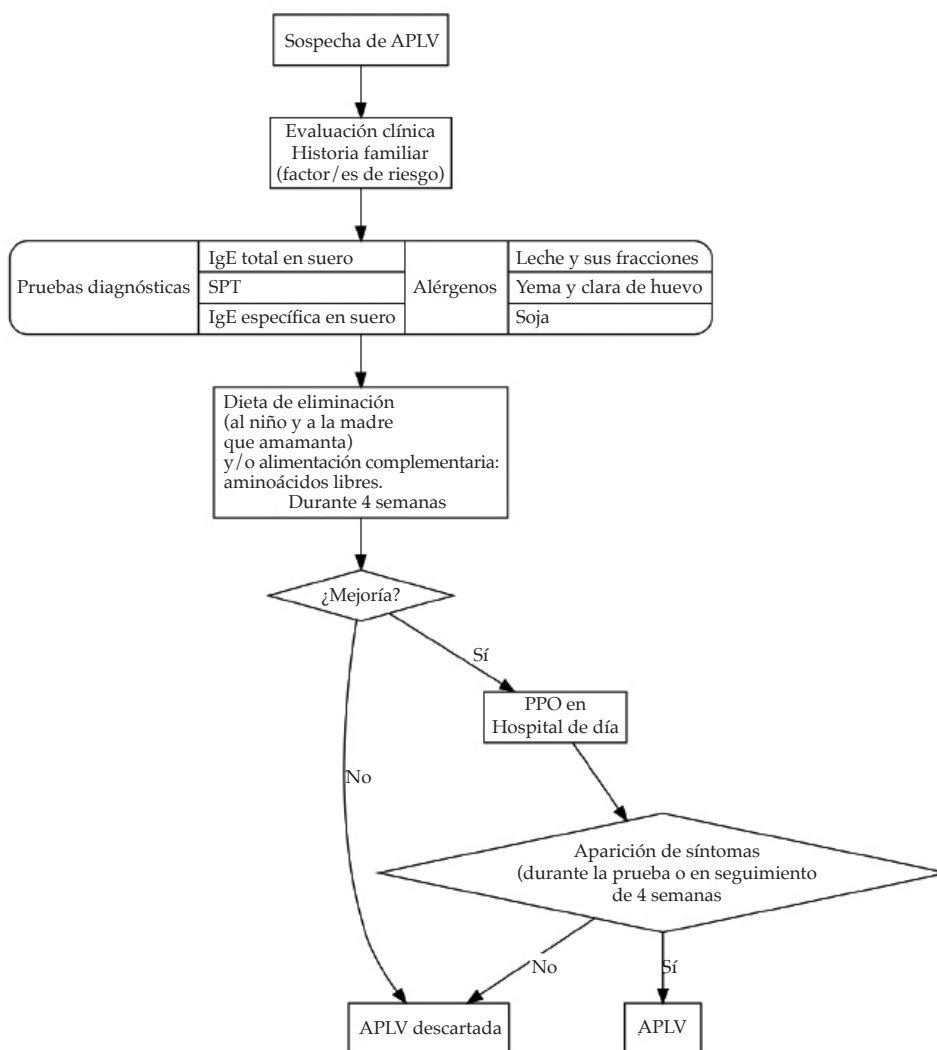
en caso contrario, en el momento de la reaparición se eliminó la PLV de la dieta y se confirmó el diagnóstico (Figura 1).

Análisis estadístico

Se crearon variables para la combinación de las SPT para los 4 alérgenos (SPT combinada) y del sIgE para los 4 alérgenos (sIgE combinado), considerando positiva la evaluación si alguna fue positiva y negativa en caso contrario. Lo mismo se realizó para las 8 pruebas en conjunto (SPT + sIgE combinado).

Para cada prueba o combinación se calcularon

FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico para la evaluación de alergia a las proteínas de la leche de vaca utilizado en la Unidad de Alergia del Hospital Elizalde, basado en las guías DRACMA



IgE: inmunoglobulina E; SPT: prueba cutánea por puntura; PPO: prueba de provocación oral; APLV: alergia a las proteínas de la leche de vaca.

FIGURA 2. Ficha diseñada y utilizada por la Unidad de Alergia del hospital para la evaluación de pacientes con sospecha de APLV

Historia de clínica de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV)														
Fecha de nacimiento:/...../..... DNI: Edad:														
Peso: Talla:														
Derivado por:														
Apellidos:						Nombres:								
Dirección:						Tel:								
Motivo de consulta	Síntomas digestivos		Diarrea		Vómitos		Enterorragia		Reflujo		Otros			
	Síntomas dermatológicos		Urticaria		Angioedema		Dermatitis atópica		Otros					
	Síntomas respiratorios		BOR/asma		Rinitis		Otros							
	Alteración del crecimiento		Otros											
Fecha de inicio de síntomas:														
Antecedentes alérgicos familiares	Eccema		Asma		Rinitis		Dermatitis atópica		APLV		Alergia alimentos			
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No		
Antecedentes personales	Edad gestacional		Peso de nacimiento:											
Alimentación previa	Edad de inicio		Pecho con dieta materna		Pecho sin dieta materna		Pecho más alimentación artificial		Alimentación artificial					
	Recién nacido de término													
	Recién nacido de pretérmino													
	0-6 meses													
	6-9 meses													
	9-12 meses													
	>1 año													
	>5 años													
Prueba cutánea (prick test) / /	Histamina		Solución fisiológica		Leche		Alfa		Beta		Caseína			
	Huevo		Yema		Clara		Soja							
Ig E específica / /	Ig E		Leche		Alfa		Beta		Caseína					
	Yema		Clara		Soja									
Prueba de provocación / /	Control previo	1 sem												
		2 sem												
		3 sem												
		4 sem												
	Síntomas al momento de la prueba de provocación													
		Control evolutivo	1 sem											
			2 sem											
			3 sem											
	4 sem													
	Resultado		Positivo						Negativo					

los valores de área bajo la curva (AUC, *por su sigla en inglés*), sensibilidad (Se), especificidad (Sp), valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), y razón de verosimilitud positiva (LR+, *por su sigla en inglés*) y negativa (LR-), tomando los puntos de corte descritos en el apartado de pruebas diagnósticas.

Usando la prevalencia de la condición APLV en la población estudiada como probabilidad preprueba, se calcularon las probabilidades posprueba aplicando las LR+ y LR- máximas obtenidas. Utilizando estos valores, también se graficaron nomogramas de Fagan.²⁰

Se utilizaron los paquetes OptimalCutpoints y UncertainInterval, del *software* R versión 3.6.1®.

RESULTADOS

De 623 registros recolectados, se seleccionaron 239 en los que se verificó la realización de PPO. De estos, 126 correspondieron a pacientes con diagnóstico final de APLV, lo que indicó una prevalencia en la población estudiada del 52,7 % (IC95 %: 46,4-59,0 %).

La edad media de presentación de síntomas en los pacientes fue de 9,1 meses y la mediana de 5 meses (primer cuartil = 1,6; tercer cuartil = 10). En la *Figura 3* se muestra la distribución de síntomas.

La edad media de consulta fue de 18,8 meses y la mediana de 10,4 meses (primer cuartil = 5,4; tercer cuartil = 21).

Antes de la consulta, los pacientes recibieron diferente alimentación. La leche materna

exclusiva fue el más frecuente (el 41 % de los casos). La secuencia más frecuente antes de la consulta fue la leche materna seguida de alimentación artificial (el 53 % de los casos).

El tiempo de seguimiento medio de los pacientes fue de 10,36 meses, con una mediana de 6,1.

La PPO se realizó en el hospital en el 54,8 % de los pacientes. En un 35,5 % la aparición de síntomas en domicilio ante reexposición a las PLV se consideró diagnóstica. En el 9,6 %, el diagnóstico se realizó reincorporando PLV a la madre, cuando el paciente tenía alimentación exclusiva con leche materna.

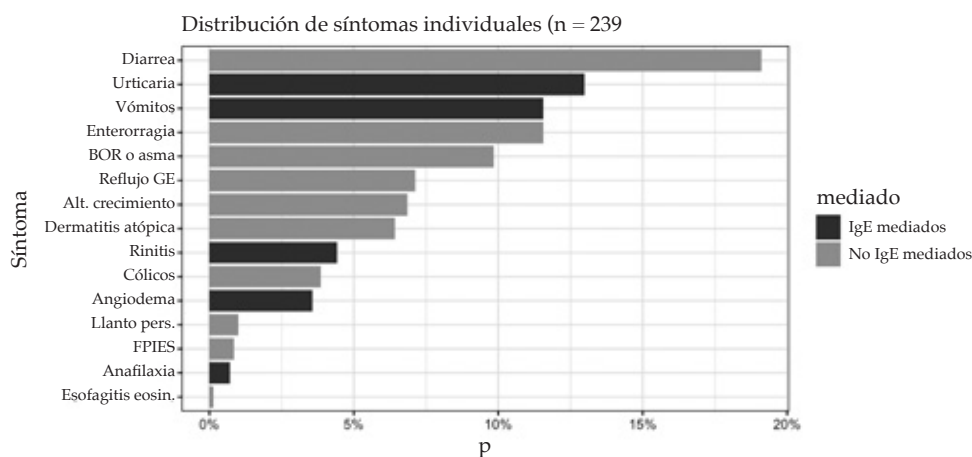
Entre las pruebas positivas, tuvieron respuestas mediatas el 10,5 % de los pacientes con síntomas mediados por IgE (n = 163) y el 14 % con síntomas no mediados por IgE (n = 76).

Se realizó el cálculo de la utilidad diagnóstica en los 3 grupos (total: 239 pacientes) y en los subgrupos de síntomas mediados por IgE y no mediados por IgE.

Los resultados pueden observarse en la *Tabla 1*, donde pueden destacarse como la prueba con valor máximo de especificidad las SPT con caseína (especificidad del 96,7 %) y con el valor máximo de sensibilidad a la combinación de SPT y sIgE con los 4 alérgenos (sensibilidad del 55,3 %).

Discriminando los resultados según síntomas mediados por IgE, se observó el mayor valor de especificidad para las SPT con caseína (especificidad = 93,9 %) y mayor sensibilidad para

FIGURA 3. Gráfico de barras que muestra la proporción de presentación individual de cada síntoma en los pacientes. En gris oscuro se destacan los síntomas probablemente mediados por IgE



GE: gastroesofágico; BOR: bronquitis obstructiva recurrente; FPIES: síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, por su sigla en inglés; IgE: inmunoglobulina E.

la combinación de SPT y sIgE con los 4 alérgenos (sensibilidad = 57,9 %). Para los pacientes sin síntomas mediados por IgE, el mayor valor de especificidad fue para el sIgE beta (especificidad 97,9 %) y mayor sensibilidad para la combinación de SPT y sIgE con los 4 alérgenos (sensibilidad del 42,1 %). Una gráfica que compara las diferentes utilidades, según tipo de presentación, puede verse en la *Figura 4*.

Usando los valores de LR+ y LR- pueden graficarse los nomogramas de Fagan que permiten calcular los valores de probabilidad posprueba para un paciente teórico con una probabilidad preprueba igual a la prevalencia encontrada en la población estudiada. Para graficarlo, se eligieron los resultados de la prueba con el mayor LR+ y menor LR- (*Figura 5*).

En el caso de las SPT con caseína, se puede observar que la probabilidad de que un paciente fuera diagnosticado finalmente con APLV cambia al 83,0 %, y que la probabilidad de descartar el diagnóstico de APLV pasa a ser del 49,6 %.

En cambio, para la combinación de SPT y sIgE con los 4 alérgenos estos mismos valores fueron el 63,5 % y el 43,5 %, respectivamente.

DISCUSIÓN

En general, los resultados mostraron valores altos de especificidad y valores bajos de

sensibilidad. Esto indica que las pruebas serían más apropiadas para confirmar un diagnóstico que como tamizaje.²¹

Los valores de especificidad más altos estuvieron asociados a pruebas donde el alérgeno fue caseína, tanto para sIgE como para SPT (94,1 % y 96,7 %, respectivamente).

Los valores de sensibilidad más altos se obtuvieron usando la combinación de resultados que implicara que al menos una de las 8 pruebas fuera positiva (sensibilidad 55,3 %) y, tomando las pruebas individualmente, aquellas en las que el alérgeno fue la leche (SPT = 34,7 %, sIgE = 24,6 %).

En general, cuando se discriminó la utilidad de las pruebas según el tipo de síntomas (mediados o no por IgE), los valores de sensibilidad fueron más altos en el grupo mediado por IgE, con mayores VPP. Esto último está relacionado a la mayor prevalencia de APLV en este grupo.

La alta prevalencia observada se explica porque la institución donde se realizó el estudio es un hospital de referencia, que recibe una gran cantidad de derivaciones desde otras unidades e instituciones. Esto está en línea con lo encontrado en trabajos similares.²²⁻²⁷

Otros autores han evaluado la utilidad de las pruebas para diagnóstico de APLV, pero la comparación directa muchas veces no es posible, ya que hay gran diversidad tanto en los antígenos

TABLA 1. Valores de rendimiento diagnóstico obtenidos en la realización de prueba cutánea por puntura e inmunoglobulina E específica individuales y sus combinaciones con los diferentes alérgenos

Prueba	Punto de corte	AUC	Se (%; IC95%)	Sp	VPP	VPN	LR+	LR-
SPT leche	3	0,61	34,7 (26,3-44,0)	86,4 (78,2-92,4)	75,0 (63,0-81,5)	53,0 (43,0-68,2)	2,55	0,76
SPT alfa	3	0,56	21,6 (14,5-30,1)	91,3 (83,6-96,1)	75,8 (60,2-83,1)	48,0 (36,2-68,8)	2,48	0,86
SPT beta	3	0,56	20,7 (13,7-29,2)	91,6 (84,1-96,3)	75,0 (59,3-82,6)	48,6 (36,6-69,3)	2,46	0,87
SPT caseína	3	0,56	14,5 (8,7-22,2)	96,7 (90,8-99,3)	85,0 (65,2-90,5)	47,1 (33,3-81,5)	4,46	0,88
sIgE caseína	0,35	0,58	21,7 (14,6-30,4)	94,1 (87,6-97,8)	80,7 (64,9-86,8)	51,6 (39,6-74,9)	3,70	0,83
sIgE beta	0,35	0,57	19,3 (12,5-27,7)	94,1 (87,5-97,8)	78,6 (61,9-85,5)	50,8 (38,2-74,3)	3,25	0,86
sIgE leche	0,35	0,56	24,6 (17,1-33,4)	87,3 (79,2-93,0)	69,1 (55,4-77,4)	50,0 (38,8-66,1)	1,93	0,86
sIgE alfa	0,35	0,54	15,5 (9,5-23,4)	92,2 (85,1-96,6)	69,2 (55,3-79,0)	49,0 (35,3-69,6)	1,98	0,92
SPT + sIgE combinado	1	0,60	55,3 (45,7-64,6)	64,6 (53,3-74,9)	68,5 (57,6-76,2)	51,0 (41,4-62,9)	1,56	0,69
SPT combinado	3	0,61	39,7 (30,7-49,2)	83,1 (73,7-90,2)	75,4 (63,6-81,9)	51,4 (41,6-66,5)	2,35	0,73
sIgE combinado	0,35	0,58	34,5 (25,8-44,0)	80,8 (71,7-88,0)	67,2 (55,2-75,4)	52,0 (41,7-65,4)	1,80	0,81

APLV: alergia a las proteínas de la leche de vaca, SPT: pruebas cutáneas por puntura (por su sigla en inglés),

sIgE: inmunoglobulina E específica, Se: sensibilidad, Sp: especificidad (por su sigla en inglés), VPP: valor predictivo positivo,

VPN: valor predictivo negativo, LR: razón de verosimilitud (por su sigla en inglés), AUC: área bajo la curva (por su sigla en inglés),

Alfa: alfa lactoalbúmina. Beta: beta lactoglobulina.

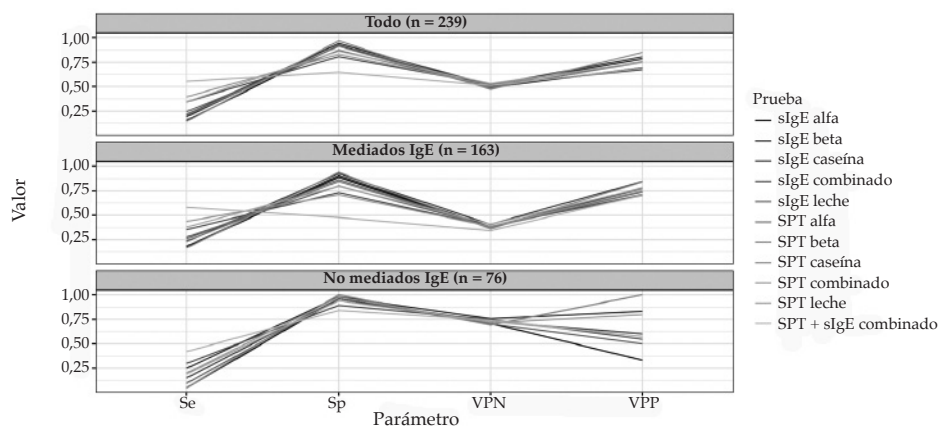
utilizados como en los puntos de corte para la toma de decisiones.¹¹ Los puntos de corte que se utilizaron están basados en las guías DRACMA.¹⁸ En comparación, en las variantes propuestas por otros autores son más altos que los de las guías.¹¹

Nuestros resultados difieren de los obtenidos por otros autores que usaron los mismos puntos de corte, tanto respecto de sIgE^{22,26-31} como de SPT.^{10,22-27,29-32} Sin embargo, en los trabajos donde se utilizaron los 4 antígenos, la mayor

sensibilidad fue para la leche –al igual que en nuestros hallazgos–, y en el resto de las pruebas encuentran mayor especificidad que sensibilidad, tanto con SPT^{10,29,32} como con sIgE.²⁹ También, resulta en igual sentido la mayor especificidad para las SPT en las que utilizaron caseína como alérgeno.^{10,29,32}

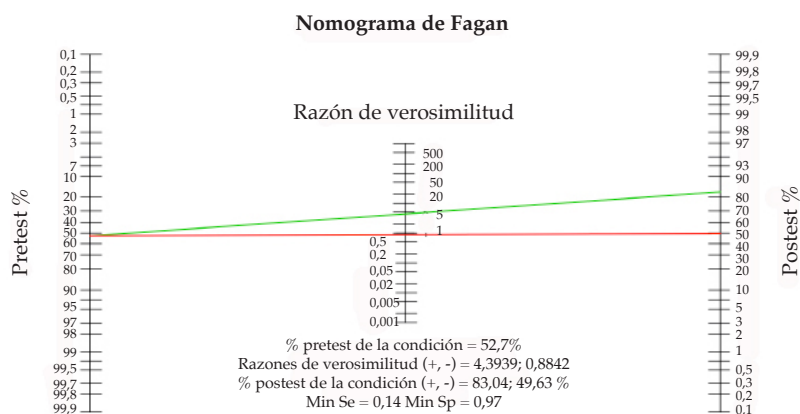
Las diferencias mencionadas antes no pueden ser explicadas por diferencias en los puntos de corte, ya que en esos trabajos se valoraron los mismos.

FIGURA 4. Proporción de utilidad de cada prueba de acuerdo con sensibilidad, especificidad, poder predictivo negativo y poder predictivo positivo, discriminados por pacientes que presentaban síntomas probablemente mediados por IgE o sin síntomas probablemente mediados por IgE



Se: sensibilidad; Sp: especificidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; sIgE: inmunoglobulina E específica; Alfa: alfa lactoalbúmina; Beta: beta lactoglobulina; SPT: pruebas cutáneas por puntura.

FIGURA 5. Nomograma de Fagan que muestra el cambio de probabilidad de establecer el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca, antes y después de realizar la prueba de cutánea por puntura usando caseína como antígeno, considerando como probabilidad inicial la prevalencia de alergia al momento de la evaluación inicial en la Unidad de Alergia del Hospital Elizalde



La línea verde representa el cambio de probabilidad de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) luego de la realización de la prueba, de acuerdo con la utilización de la razón de verosimilitud positiva, aplicada a una probabilidad preprueba del 52,7 % correspondiente a la prevalencia basal.

Los reactivos y equipamientos comerciales utilizados para diferentes trabajos varían ampliamente y, al menos en conocimiento de los autores, no hay una estandarización que permita la comparabilidad de metodologías. Esta es una posible fuente de variabilidad.

Otra diferencia posible reside en la población estudiada, ya que se incluyeron los pacientes evaluados mediante PPO, independientemente de los síntomas. Otros autores, en cambio,^{25,29} incluyeron solamente pacientes con síntomas sugestivos de mecanismo mediado por IgE.

Un punto interesante para destacar es la utilización exclusiva de fórmulas a base de aminoácidos durante la dieta de exclusión previa a la PPO. Esta decisión se fundamenta en la posible presentación de alergia a las fórmulas basadas en proteínas hidrolizadas, la cual puede manifestarse en alrededor del 10 % de individuos con APLV.³³ Por lo expuesto y, de acuerdo con la experiencia de los autores, se considera que la utilización de fórmulas a base de aminoácidos asegura un diagnóstico más rápido y minimiza el impacto en la calidad de vida de las familias y en la de aquellos pacientes que continúan con síntomas alérgicos a pesar de consumir fórmulas con proteínas extensamente hidrolizadas.³⁴

Por último, es importante tener en cuenta la composición genética de la población. Como se mencionó, no se encontraron trabajos locales que permitieran la comparación con poblaciones similares.

También, debemos expresar que la variabilidad encontrada podría obedecer a limitaciones implícitas en nuestro trabajo al ser retrospectivo.

En concordancia con los mayores valores de especificidad hallados, los VPP fueron más altos que los VPN. El trabajo de Calvani y col.,¹⁰ evaluó las SPT con punto de corte de 3 mm, y encontró mejor VPN para leche y mejor VPP para caseína. También analizaron la combinación de las SPT y encontraron el mejor VPN. Sin embargo, los valores predictivos se hallan correlacionados con la prevalencia poblacional³⁵ y no son tan útiles para hacer comparaciones. Estos autores,¹⁰ tomando consideraciones de Sampson y col.,²⁷ usaron SPT individuales y combinadas como predictores de positividad de PPO, y encontraron que podrían ser útiles para evitar la PPO cuando la probabilidad predicha superaba el 95 %.

Los valores de las razones de verosimilitud halladas muestran un poder discriminante de intermedio a bajo. Son mayores los de la LR+

en concordancia con la mejor posibilidad de confirmar un diagnóstico.³⁶ Sin embargo, resulta interesante preguntarse cómo podrían utilizarse estas pruebas para tomar decisiones en pacientes con diferentes probabilidades preprueba, según los síntomas de presentación.

Los autores consideran que, una vez conocidos los valores de utilidad de las SPT y el sIgE en la población estudiada, estas pruebas podrían asistir en la toma de decisiones en combinación con síntomas que establecen diferente probabilidad, particularmente en pacientes que presentan síntomas de tipo IgE, y podrían hacer innecesaria la PPO si la probabilidad posprueba excediera el umbral del 95 %.

CONCLUSIONES

Este estudio permitió establecer que, si bien tuvieron baja sensibilidad y VPN, las SPT y el sIgE pueden ser de utilidad en la toma de decisiones en la población estudiada. ■

REFERENCIAS

1. Nehra M, Lettieri M, Dilbaghi N, Kumar S, Marrazza G. Nano-Biosensing Platforms for Detection of Cow's Milk Allergens: An Overview. *Sensors (Basel)*. 2019; 20(1):32.
2. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J*. 2013; 6(1):21.
3. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2019; 11(5):1051.
4. Pawankar R, Canonica G, Holgate S, Lockey R. Allergic Diseases and Asthma: A Major Global Health Concern. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12(1):39-41.
5. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*. 2015; 174(2):141-50.
6. Mehaudy R, Parisi C, Petriz N, Eymann A, et al. Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en niños en un hospital universitario de comunidad. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(3):219-23.
7. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21(Suppl. 21):105.
8. Huang F, Kim JS. IgE-Mediated Cow's Milk Allergy in Children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012; 12(6):630-40.
9. Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A. Oral Food Challenge. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(10):651.
10. Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18(7):583-8.
11. Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. *Ital J Pediatr*. 2017; 43(1):93.
12. Fiocchi A, Bouygue GR, Restani P, Bonvini G, et al. Accuracy of skin prick tests in IgE-mediated adverse reactions to bovine proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89(6 Suppl 1):26-32.

13. Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K. Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(8):1266-72.
14. Bellini F, Ricci G, Remondini D, Pession A. Cow's milk allergy (CMA) in children: identification of allergologic tests predictive of food allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014; 46(3):100-5.
15. Rancé F, Brondeau V, Abbal M. Use of prick-tests in the screening of immediate allergy to protein: 16 cases. *Allergy Immunol (Paris)*. 2002; 34(3):71-6.
16. Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. How to diagnose food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018; 18(3):214-21.
17. Can C, Altinel N, Bülbül L, Civan HA, Hatipoğlu S. Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with Food Allergy: Single-Center Experience. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2019; 53(3):296-9.
18. Fiocchi A, Schunemann H, Ansotegui I, Assa'ad A, et al. The global impact of the DRACMA guidelines cow's milk allergy clinical practice. *World Allergy Organ J*. 2018; 11(1):2.
19. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, et al. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. 2016; 9(1):35.
20. Safari S, Baratloo A, Elfil M, Negida A. Evidence Based Emergency Medicine; Part 4: Pre-test and Post-test Probabilities and Fagan's nomogram. *Emerg (Tehran)*. 2016; 4(1):48-51.
21. Ranganathan P, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Understanding the properties of diagnostic tests – Part 1. *Perspect Clin Res*. 2018; 9(1):40-3.
22. Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31(3):423-9.
23. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(9):1220-6.
24. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, et al. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94(5):553-60.
25. Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy*. 2008; 63(11):1521-8.
26. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(3):548-53.
27. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100(4):444-51.
28. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(4):923-9.
29. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(1):185-90.
30. Majamaa H, Moisiö P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy*. 1999; 54(4):346-51.
31. Comité Nacional de Alergia. Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(Supl 1):S1-19.
32. Onesimo R, Monaco S, Greco M, Caffarelli C, et al. Predictive value of MP4 (Milk Prick Four), a panel of skin prick test for the diagnosis of pediatric immediate cow's milk allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013; 45(6):201-8.
33. Antunes J, Borrego LM, Queiroz A, Chambel M, et al. Allergy to extensively hydrolyzed formulas. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009; 37(5):272-4.
34. Stróżyk A, Horvath A, Meyer R, Szajewska H. Efficacy and safety of hydrolyzed formulas for cow's milk allergy management: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2020; 50(7):766-79.
35. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.
36. McGee S. Simplifying Likelihood Ratios. *J Gen Intern Med*. 2002; 17(8):647-50.

Usefulness of analytic tests for the diagnosis of cow's milk protein allergy

M. Cristina Díaz^a , Alberto J. Lavrut^a , Pablo Slullitel^a , M. Verónica Souza^a 

ABSTRACT

Introduction. Cow's milk protein allergy is the most common food allergy among children. It can be diagnosed based on a guided history taking and using an oral food challenge (OFC), serum specific immunoglobulin E levels (sIgE), and skin prick tests (SPT). However, it is difficult to establish their diagnostic performance in the local population. Our objective was to assess the usefulness of tests used to diagnose cow's milk protein (CMP) allergy in the studied population.

Population and methods. Retrospective analysis of data from patients seen at the Unit of Allergy of a tertiary care pediatric hospital between 2015 and 2018. SPT and sIgE tests were done for milk, alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin, and casein, followed by an OFC, and the diagnostic usefulness of each test, as well as their combination, was established.

Results. The tests of 239 patients were assessed. OFC was performed at the hospital in 54.8% of cases, via a rechallenge test at home in 35.5%, and through CMP intake by the mother in 9.6%. The highest specificity was observed with the casein SPT (96.7%; 95% confidence interval [CI]: 90.8-99.3) and the highest sensitivity, with the 4-allergen SPT and sIgE combination (55.3%; 95% CI: 45.7-64.6).

Conclusions. The study established the diagnostic usefulness of SPT and sIgE in the studied population.

Key words: milk hypersensitivity, diagnostic tests, predictive value of tests.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.21>

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

E-mail address:
M. Cristina Díaz:
dramcdiaz@hotmail.
com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-11-2020
Accepted: 7-5-2021

To cite: Díaz MC, Lavrut AJ, Slullitel P, Souza MV. Usefulness of analytic tests for the diagnosis of cow's milk protein allergy. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):21-29.

INTRODUCTION

The worldwide prevalence of food allergy has increased,¹ both in developed and developing countries.² This is specially problematic among children and affects their quality of life.³ Worldwide, between 220 and 250 million people may have food allergy.⁴

Cow's milk protein allergy (CMPA) is the most common food allergy during childhood,⁵ with a prevalence between 0.5 and 3% in developed countries.^{3,5} A study conducted in Argentina reported an 0.8% prevalence.⁶

CMPA is defined as an hypersensitivity response to cow's milk protein, resulting from exposure to these allergens intake.³ Typically, such reaction is mediated by immunoglobulin E (IgE); however, its assessment is complex due to other mechanisms, including non-IgE-mediated or mixed reactions and non-immune mechanisms.^{3,7}

CMPA diagnosis is based on careful assessment, including laboratory tests, and a definite determination using a double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC), considered to be the gold standard test.³ In practice, an unblinded oral food challenge (OFC)⁷ may be considered an appropriate option to DBPCFC. However, they are both costly in terms of time and resources and pose a risk for anaphylaxis.^{3,8,9}

Skin prick tests (SPT) and serum specific IgE (sIgE) may be useful to diagnose CMPA, together with symptomatology.

However, their usefulness has not been clearly determined and varies depending on the different publications¹⁰⁻¹⁷ and, to the authors'

knowledge, there are no articles about the diagnostic usefulness of these tests in Argentina.⁵

OBJECTIVE

To assess the usefulness of tests used to diagnose to CMPA in the studied population.

POPULATION AND METHODS

Data collection

The medical records of the hospital's Unit of Allergy were digitized in Excel® and assessed for suspected CMPA in the 2015-2018 period, for a total of 623 records. This was a cross-sectional, retrospective study submitted to and approved by the hospital's Ethics Committee.

The variables included the following data: date of birth and first consultation; symptoms at onset; development of symptoms; test conduct, date, and results; feeding received throughout the different stages of life, and patient follow-up.

Patients in whom an OFC -considered the standard for diagnosis- was recorded were selected for analysis.

Urticaria, angioedema, anaphylaxis, rhinitis, recurrent obstructive bronchitis, asthma, and vomiting were considered a group of IgE-mediated symptoms.

Unit

This is a public children's hospital located in the south of the Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

During the study period, a total of 353 766 first-time consultations were made, with an annual average of 88 442 consultations. In the same period, the Unit of Allergy received 5024 first-time consultations, with an annual average of 1256 consultations.

Diagnostic algorithm

The hospital's Unit of Allergy assesses suspected cases of CMPA in accordance with the DRACMA guidelines,^{7,18,19} as per the algorithm shown in *Figure 1*. It includes an *ad hoc* medical record designed to collect systematic and comprehensive information to reflect the guidelines (*Figure 2*).

Diagnostic tests

SPT: the following commercial allergens (Q allergy) were used: whole milk, alpha-lactalbumin (alpha), beta-lactoglobulin (beta), casein, with negative (saline solution) and positive controls (histamine). Disposable, single

use, sterile lancets (Morrow-Brown model) were used for the procedure. Results were reviewed at 15 minutes. A wheal diameter ≥ 3 mm was considered positive.

sIgE: the Allergen® method is based on a capture enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) that uses a solid phase (strips of wells coated with human anti-IgE antibodies) for all tests with the different allergens (milk, alpha, beta, casein) and calibration curves. Results > 0.35 kU/L were considered detectable.

OFC: a previous 4-week period of strict elimination diet without CMP was required. Patients were assessed for CMPA, regardless of symptoms.

In the case of children who were exclusively breastfed, their mother's diet carefully excluded any CMP product and a calcium supplement was added.

In patients with exclusive formula-feeding or mixed-feeding, the use of a free amino acid formula was indicated to ensure absolute elimination of CMP. A weekly clinical control was conducted.

The diagnosis of CMPA was disregarded in patients who did not show improvement.

OFC was done in patients who showed a significant symptom improvement after the 4-week period. It consisted in an oral challenge with CMP while the patient was hospitalized at the day hospital in a room where oxygen, a laryngoscope, and anaphylaxis medicine (epinephrine injection, antihistamines, corticosteroids, bronchodilators, saline solution) were available and where a venous line was ready to administer drugs.

Oxygen saturation, heart rate, respiratory rate, and symptoms at initiation and after each dose up-titration were monitored.

The initial dose was 20 mL, which was doubled every 20 minutes until reaching a dose adequate for age, weight, and nutritional status.

The test was stopped once symptoms developed; the necessary treatment actions were taken and diagnosis was confirmed.

If no symptoms appeared in the 2 hours after the last administration, the patient was discharged with indications for feeding with CMP, warning signs, and outpatient follow-up at 24 and 48 hours and weekly for a month. If symptoms did not occur, CMPA was ruled out; otherwise, when symptoms occurred again, CMP was eliminated from the diet and diagnosis was confirmed (*Figure 1*).

Statistical analysis

Variables for the 4-allergen SPT combination (combined SPT) and for the 4-allergen sIgE combination (combined sIgE) were developed; the result was considered positive if any assessment was positive, otherwise it was considered negative. The same was done for the combination of the 8 tests (combined SPT + sIgE).

For each test or combination, the area under the curve (AUC), sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (LR+), and negative likelihood ratio (LR-) were estimated, considering the cut-off points

described in the diagnostic test section.

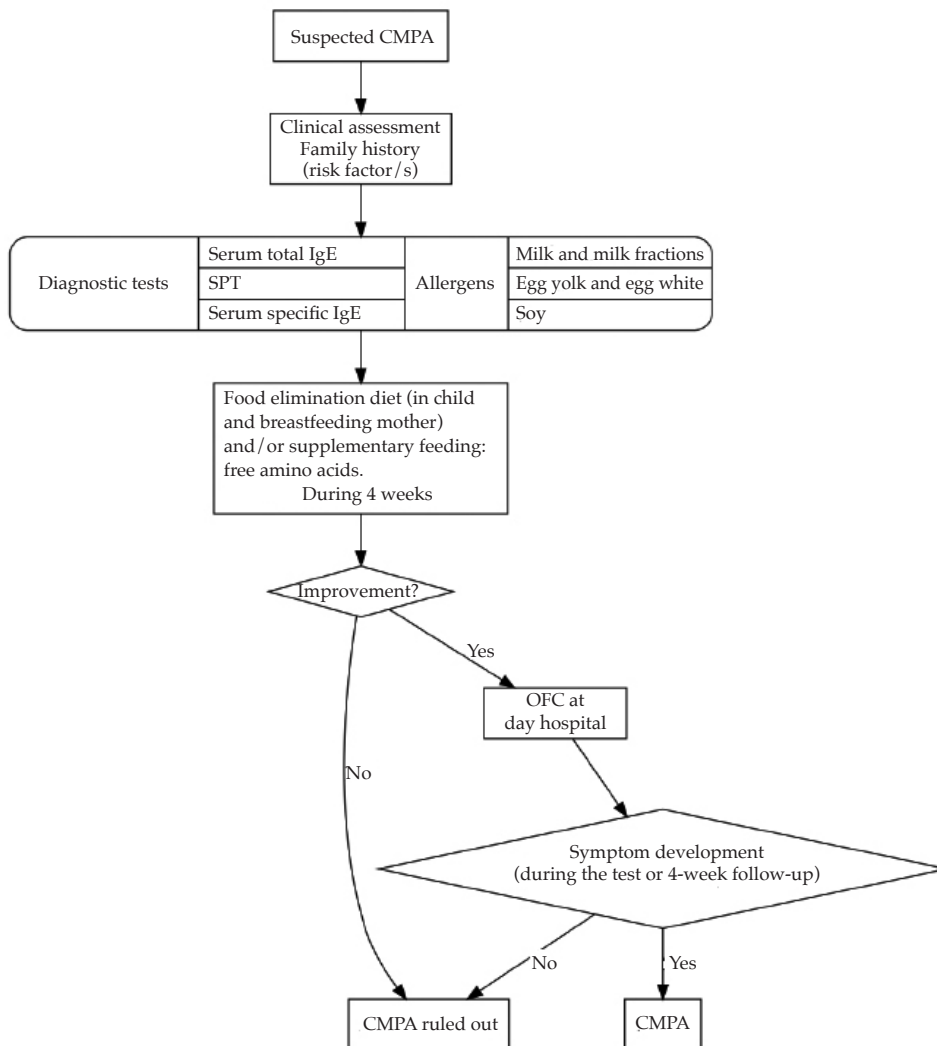
Based on the prevalence of CMPA in the studied population as a pre-test probability, the post-test probabilities were estimated using the maximum LR+ and LR- obtained. Based on these values, Fagan's nomograms were also plotted.²⁰

The Optimal Cutpoints and Uncertain Interval packages, part of the R software®, version 3.6.1, were used.

RESULTS

Out of 623 medical records collected, 239 were selected because the performance of an OFC was verified. Among these, 126 corresponded

FIGURE 1. Diagnostic algorithm for the assessment of cow's milk protein allergy used in the Unit of Allergy of Hospital Elizalde according to the DRACMA guidelines



IgE: immunoglobulin E; SPT: skin prick test; OFC: oral food challenge; CMPA: cow's milk protein allergy.

FIGURE 2. Ad hoc sheet designed and used by the hospital's Unit of Allergy to assess patients suspected of CMPA

History of cow's milk protein allergy (CMPA)														
Date of birth:/...../..... ID no.: Age: Weight: Height: Referred by:														
Last names:							First names:							
Address:										Telephone:				
Reason for consultation	Digestive symptoms		Diarrhea		Vomiting		Intestinal bleeding		Reflux		Other			
	Skin symptoms		Urticaria		Angioedema		Atopic dermatitis		Other					
	Respiratory symptoms		ROB/asthma		Rhinitis		Other							
	Growth disorder		Other											
Date of symptom onset:														
Family history of allergy	Eczema		Asthma		Rhinitis		Atopic dermatitis		CMPA		Food allergy			
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No		
Personal history	Gestational age		Weight at birth:											
Previous type of feeding	Age at initiation		Breastfeeding with maternal diet		Breastfeeding without maternal diet		Breastfeeding and formula-feeding		Formula-feeding					
	Term newborn infant													
	Preterm newborn infant													
	0-6 months													
	6-9 months													
	9-12 months													
	> 1 year													
	>5 years													
Skin prick test / /	Histamine		Saline solution		Milk		Alpha		Beta		Casein			
	Egg		Egg yolk		Egg white		Soy							
Specific IgE / /	IgE		Milk		Alpha		Beta		Casein					
	Egg yolk		Egg white		Soy									
Food challenge / /	Previous control	Week 1												
		Week 2												
		Week 3												
		Week 4												
	Symptoms at the time of food challenge													
	Control of course	Week 1												
		Week 2												
		Week 3												
		Week 4												
	Result		Positive						Negative					

to patients with a definite diagnosis of CMPA, resulting in a prevalence of 52.7% (95% confidence interval [CI]: 46.4-59.0%) in the studied population.

The mean age at symptom onset in these patients was 9.1 months and their median age was 5 months (1st quartile = 1.6; 3rd quartile = 10). *Figure 3* shows the distribution of symptoms.

The mean age at the time of the first consultation was 18.8 months and the median age was 10.4 months (1st quartile = 5.4; 3rd quartile = 21).

Before the consultation, patients were receiving different types of feeding. Exclusive breastfeeding was the most common type (41% of cases). The most common sequence before the consultation was breast milk followed by bottle-feeding (53% of cases).

The mean follow-up of patients was 10.36 months, with a median follow-up of 6.1 months.

OFC was done at the hospital in 54.8% of patients. In 35.5%, the occurrence of symptoms at home before rechallenge with CMP was considered a diagnosis. In 9.6%, diagnosis was obtained by reintroducing CMP in the mother's diet, if the patient was exclusively breastfed.

Among positive tests, mediate reactions occurred in 10.5% of patients with IgE-mediated symptoms ($n = 163$) and in 14% of those with non-IgE-mediated symptoms ($n = 76$).

Diagnostic usefulness was estimated in the 3 groups (total: 239 patients) and in each subgroup of IgE-mediated and non-IgE-mediated

symptoms.

Results can be observed in *Table 1*. It is worth noting that the highest specificity was obtained in the casein SPT (96.7% specificity) and the highest sensitivity, in the 4-allergen SPT and sIgE combination (55.3% sensitivity).

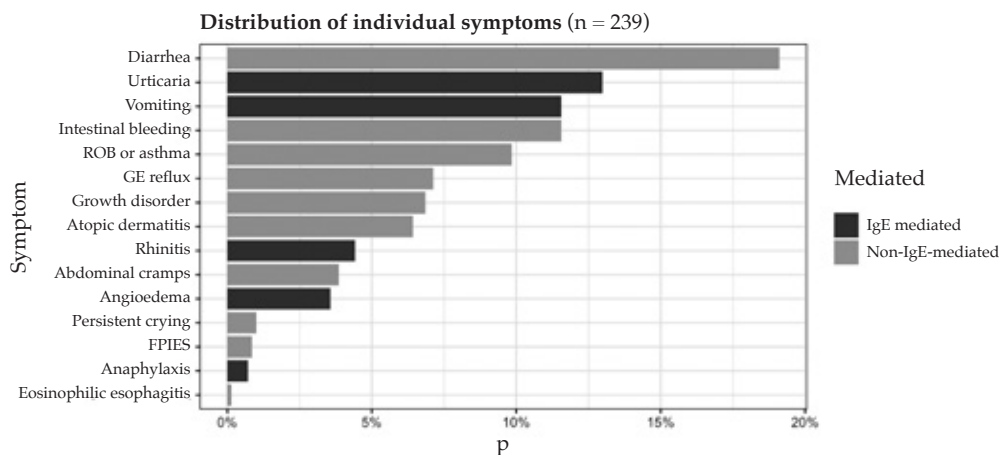
When results are discriminated by IgE-mediated symptoms, the highest specificity value was obtained in the casein SPT (specificity = 93.9%) and the highest sensitivity, in the 4-allergen SPT and sIgE combination (sensitivity = 57.9%). Among patients with non-IgE-mediated symptoms, the highest specificity value was obtained in the beta sIgE (specificity = 97.9%) and the highest sensitivity, in the 4-allergen SPT and sIgE combination (sensitivity = 42.1%). *Figure 4* shows a plot comparing the different diagnostic performances, by type of presentation.

The LR+ and LR- values can be used to plot Fagan's nomograms, which allow to estimate the post-test probability value in a theoretical patient with a pre-test probability equal to the prevalence observed in the studied population. To develop the plot, the test results that obtained the highest LR+ and the lowest LR- were selected (*Figure 5*).

In the case of the casein SPT, the probability of a patient being finally diagnosed with CMPA changes to 83.0%, whereas the probability of ruling out CMPA changes to 49.6%.

However, for the 4-allergen SPT and sIgE combination, these values were 63.5% and 43.5%, respectively.

FIGURE 3. Bar chart showing the proportion of individual occurrence of each symptom in our patients. The dark gray bars indicate probably IgE-mediated symptoms



GE: gastroesophageal; ROB: recurrent obstructive bronchitis; FPIES: food protein induced enterocolitis syndrome; IgE: immunoglobulin E.

DISCUSSION

In general, results showed high specificity and low sensitivity values. This indicates that the tests may be more appropriate to confirm a diagnosis than to screen for CMPA.²¹

The highest specificity values were associated with the use of casein as an allergen, both sIgE and SPT (94.1% and 96.7%, respectively).

The highest sensitivity values were obtained with the combination of at least 1 positive result among the 8 tests (55.3% sensitivity) and, when considered individually, those that used milk as an allergen (SPT = 34.7%, sIgE = 24.6%).

In general, when tests are analyzed by type of symptoms (IgE-mediated and non-IgE-mediated), the highest sensitivity values were observed in the IgE-mediated group, with a higher PPV. The latter is related to a higher prevalence of CMPA in this group.

The high prevalence observed here is explained by the fact that the study site is a referral hospital that receives a large number of patients referred by other units and facilities. This is in line with what has been reported in similar studies.²²⁻²⁷

Other authors have assessed the usefulness of CMPA diagnostic tests, but many times, a direct comparison is not possible because both antigens used and cut-off points for decision-making vary

greatly.¹¹ The cut-off points used here are based on the DRACMA guidelines.¹⁸

In comparison, the cut-off points proposed by other authors are much higher than those established in the guidelines.¹¹

Our results are different from those obtained by other authors that used the same cut-off points, both with the sIgE^{22,26-31} and the SPT.^{10,22-27,29-32} However, in the studies that used the 4 antigens, the highest sensitivity was obtained with milk—as in our study—, whereas the remaining tests showed a higher specificity than sensitivity, both with the SPT^{10,29,32} and the sIgE.²⁹ Furthermore, the greater specificity for SPT resulted in the same sense for casein.^{10,29,32}

The differences mentioned above cannot be explained by the differences in cut-off points because they were the same in those studies.

The commercial reagents and equipment used in different studies vary greatly and, at least to the authors' knowledge, there is no standard that would allow to compare methodologies directly. This is a potential source of variability.

Another potential difference lies in the studied population because it included patients assessed with an OFC, regardless of their symptoms. However, other authors^{25,29} included only patients with symptoms suggestive of an IgE-mediated mechanism.

TABLE 1. Diagnostic performance values obtained with the skin prick test and specific immunoglobulin E, individually and with the different allergens combined

Test	Cutoff point	AUC	Se (%; 95% CI)	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-
Milk SPT	3	0.61	34.7 (26.3-44.0)	86.4 (78.2-92.4)	75.0 (63.0-81.5)	53.0 (43.0-68.2)	2.55	0.76
Alpha SPT	3	0.56	21.6 (14.5-30.1)	91.3 (83.6-96.1)	75.8 (60.2-83.1)	48.0 (36.2-68.8)	2.48	0.86
Beta SPT	3	0.56	20.7 (13.7-29.2)	91.6 (84.1-96.3)	75.0 (59.3-82.6)	48.6 (36.6-69.3)	2.46	0.87
Casein SPT	3	0.56	14.5 (8.7-22.2)	96.7 (90.8-99.3)	85.0 (65.2-90.5)	47.1 (33.3-81.5)	4.46	0.88
Casein sIgE	0.35	0.58	21.7 (14.6-30.4)	94.1 (87.6-97.8)	80.7 (64.9-86.8)	51.6 (39.6-74.9)	3.70	0.83
Beta sIgE	0.35	0.57	19.3 (12.5-27.7)	94.1 (87.5-97.8)	78.6 (61.9-85.5)	50.8 (38.2-74.3)	3.25	0.86
Milk sIgE	0.35	0.56	24.6 (17.1-33.4)	87.3 (79.2-93.0)	69.1 (55.4-77.4)	50.0 (38.8-66.1)	1.93	0.86
Alpha sIgE	0.35	0.54	15.5 (9.5-23.4)	92.2 (85.1-96.6)	69.2 (55.3-79.0)	49.0 (35.3-69.6)	1.98	0.92
Combined SPT + sIgE	1	0.60	55.3 (45.7-64.6)	64.6 (53.3-74.9)	68.5 (57.6-76.2)	51.0 (41.4-62.9)	1.56	1.56
Combined SPT	3	0.61	39.7 (30.7-49.2)	83.1 (73.7-90.2)	75.4 (63.6-81.9)	51.4 (41.6-66.5)	2.35	0.73
Combined sIgE	0.35	0.58	34.5 (25.8-44.0)	80.8 (71.7-88.0)	67.2 (55.2-75.4)	52.0 (41.7-65.4)	1.80	0.81

CMPA: cow's milk protein allergy, SPT: skin prick tests, sIgE: serum specific immunoglobulin E, Se: sensitivity, Sp: specificity, NPV: negative predictive value, PPV: positive predictive value, LR: likelihood ratio, AUC: area under the curve, Alpha: alpha-lactalbumin, Beta: beta-lactoglobulin.

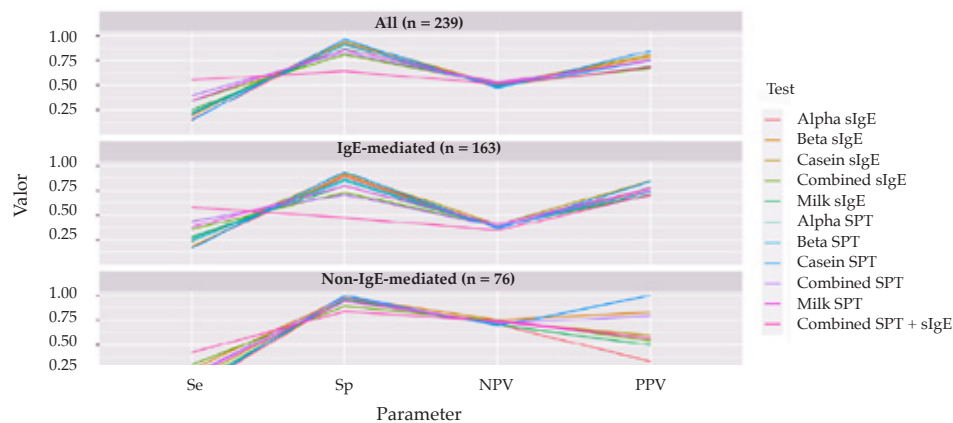
An interesting point that is worth noting is the exclusive use of formula based on amino acids during the elimination diet before the OFC. Such decision is based on the potential development of allergy to hydrolyzed formulas, which may occur in approximately 10% of individuals with CMPA.³³ According to the preceding, and in accordance with the authors' experience, the use of formulas based on amino acids warrants a faster diagnosis and minimizes the impact on the

quality of life of both the family and the patients who continue with allergy symptoms in spite of being fed with extensively hydrolyzed formulas.³⁴

Lastly, it is important to note the population's genetic composition. As mentioned above, no other local study was found to allow the comparison with similar populations.

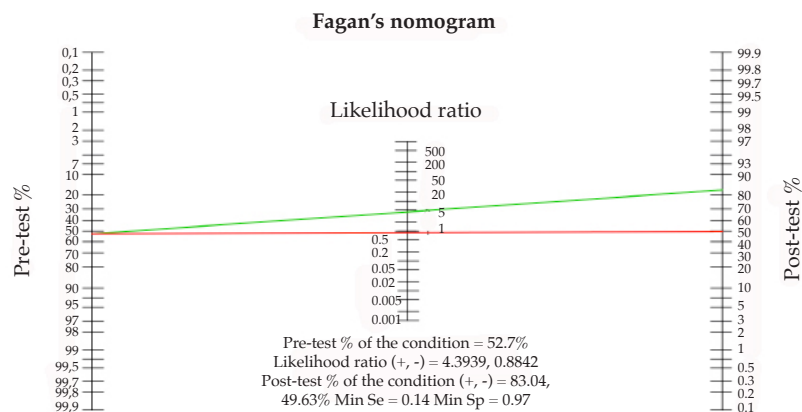
In addition, we should also note that the variability observed here may be due to the limitations implied by a retrospective study.

FIGURE 4. Proportion of each test's usefulness in terms of sensitivity, specificity, negative predictive value, and positive predictive value, by patients with or without probably IgE-mediated symptoms



Se: sensitivity; Sp: specificity; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value; sIgE: specific immunoglobulin E; Alpha: alpha-lactalbumin; Beta: beta-lactoglobulin; SPT: skin prick tests.

FIGURE 5. Fagan's nomogram showing the change in the probability of diagnosing cow's milk protein allergy, before and after the skin prick test using the antigen casein, regarding the prevalence of allergy at the time of the first assessment at the Unit of Allergy of Hospital Elizalde as the initial probability



The green line accounts for the change in the probability of cow's milk protein allergy (CMPA) after the skin prick test, based on the use of a positive likelihood ratio, applied to a pre-test probability of 52.7%, which corresponds to the baseline prevalence.

Consistent with the higher specificity values observed, PPV were higher than NPV. The study by Calvani et al.,¹⁰ assessed SPT with a cut-off point of 3 mm, and found a better NPV for milk and a better PPV for casein. They also analyzed the combined SPT and found the best NPV. However, predictive values are correlated to the population prevalence³⁵ and are not as useful for comparisons. These authors,¹⁰ based on considerations made by Sampson et al.,²⁷ used individual and combined SPT as predictors of OFC positivity, and found that SPT may be useful to avoid performing an OFC if predicted probability exceeded 95%.

The observed likelihood ratios showed an intermediate or low discrimination power. LR+ values are higher, which is consistent with the better possibility of confirming a diagnosis.³⁶ However, it is interesting to wonder how these tests may be used to make decisions in patients with varying pre-test probabilities, based on the symptoms at onset.

The authors consider that, once SPT and sIgE usefulness values are established in the studied population, these tests may help, together with symptoms that indicate a different probability, to make decisions, especially in relation to patients with IgE-like symptoms, and may render OFC unnecessary if the post-test probability exceeded the 95% threshold.

CONCLUSIONS

This study allowed to establish that, although SPT and sIgE showed a low sensitivity and NPV, they may be useful to make decisions in the studied population.



REFERENCES

- Nehra M, Lettieri M, Dilbaghi N, Kumar S, Marrazza G. Nano-Biosensing Platforms for Detection of Cow's Milk Allergens: An Overview. *Sensors (Basel)*. 2019; 20(1):32.
- Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J*. 2013; 6(1):21.
- Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2019; 11(5):1051.
- Pawankar R, Canonica G, Holgate S, Lockey R. Allergic Diseases and Asthma: A Major Global Health Concern. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12(1):39-41.
- Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*. 2015; 174(2):141-50.
- Mehaudy R, Parisi C, Petriz N, Eymann A, et al. Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en niños en un hospital universitario de comunidad. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(3):219-23.
- Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21(Suppl. 21):105.
- Huang F, Kim JS. IgE-Mediated Cow's Milk Allergy in Children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012; 12(6):630-40.
- Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A. Oral Food Challenge. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(10):651.
- Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18(7):583-8.
- Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. *Ital J Pediatr*. 2017; 43(1):93.
- Fiocchi A, Bouygue GR, Restani P, Bonvini G, et al. Accuracy of skin prick tests in IgE-mediated adverse reactions to bovine proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89(6 Suppl 1):26-32.
- Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K. Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(8):1266-72.
- Bellini F, Ricci G, Remondini D, Pession A. Cow's milk allergy (CMA) in children: identification of allergologic tests predictive of food allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014; 46(3):100-5.
- Rancé F, Brondeau V, Abbal M. Use of prick-tests in the screening of immediate allergy to protein: 16 cases. *Allerg Immunol (Paris)*. 2002; 34(3):71-6.
- Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. How to diagnose food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018; 18(3):214-21.
- Can C, Altinel N, Bülbül L, Civan HA, Hatipoğlu S. Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with Food Allergy: Single-Center Experience. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2019; 53(3):296-9.
- Fiocchi A, Schunemann H, Ansotegui I, Assa'ad A, et al. The global impact of the DRACMA guidelines cow's milk allergy clinical practice. *World Allergy Organ J*. 2018; 11(1):2.
- Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, et al. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. 2016; 9(1):35.
- Safari S, Baratloo A, Elfil M, Negida A. Evidence Based Emergency Medicine; Part 4: Pre-test and Post-test Probabilities and Fagan's nomogram. *Emerg (Tehran)*. 2016; 4(1):48-51.
- Ranganathan P, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Understanding the properties of diagnostic tests – Part 1. *Perspect Clin Res*. 2018; 9(1):40-3.
- Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31(3):423-9.
- Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(9):1220-6.
- Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, et al. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94(5):553-60.
- Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy*. 2008; 63(11):1521-8.
- Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;

- 107(3):548-53.
27. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100(4):444-51.
28. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118(4):923-9.
29. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107(1):185-90.
30. Majamaa H, Moisiö P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy.* 1999; 54(4):346-51.
31. Comité Nacional de Alergia. Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(Supl 1):S1-19.
32. Onesimo R, Monaco S, Greco M, Caffarelli C, et al. Predictive value of MP4 (Milk Prick Four), a panel of skin prick test for the diagnosis of pediatric immediate cow's milk allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2013; 45(6):201-8.
33. Antunes J, Borrego LM, Queiroz A, Chambel M, et al. Allergy to extensively hydrolysed formulas. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009; 37(5):272-4.
34. Stróżyk A, Horvath A, Meyer R, Szajewska H. Efficacy and safety of hydrolyzed formulas for cow's milk allergy management: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy.* 2020; 50(7):766-79.
35. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.
36. McGee S. Simplifying Likelihood Ratios. *J Gen Intern Med.* 2002; 17(8):647-50.

Factibilidad, eficacia y satisfacción lograda por la intervención transdisciplinaria de un comité de ética clínico-hospitalario. Un estudio cualicuantitativo

Feasibility, effectiveness, and satisfaction achieved by the transdisciplinary intervention of a clinical-hospital ethics committee. A qualitative and quantitative study

Jorge O. Selandari^a , Manuela de la Portilla^a , M. Susana Ciruzzi^a ,
Claudia Couceiro^a , Hernán O. García^a , M. de los Ángeles Iervolino^a ,
Daniela N. Marín^a , Carina Miranda^a , Luis Novali^a , Laura Ortega^a ,
Corina Ponce^a , Pablo Puccar^a , Susana G. Quintana^a , Estela Rodríguez^a ,
Fernanda Ledesma^a 

RESUMEN

Introducción. Las funciones del Comité de Ética Clínica (CEC) son educativas, normativas, consultivas, mediadoras y reflexivas. Como cualquier servicio de salud, las consultas de casos a un CEC deben ser sujetas a revisión y mejora de la calidad.

Los objetivos fueron evaluar la factibilidad, la efectividad y la satisfacción de las recomendaciones ético-asistenciales dadas por el CEC, y evaluar su impacto en el equipo tratante y en la familia.

Población y métodos. Estudio descriptivo, retrospectivo, cualicuantitativo, de casos clínicos presentados en el Comité de Ética Clínica del hospital desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2017, según datos del libro de actas, historias clínicas, registros de la Oficina de Comunicación a Distancia y entrevistas semiestructuradas al equipo de salud.

Resultados. Se analizaron 108 casos (106 pacientes), 73 casos con encuesta y registros, y 35 solamente con registros. Los motivos principales más frecuentes de consulta fueron los siguientes: adecuación del esfuerzo terapéutico (46/42,6 %), compromiso neurológico grave (15/13,9 %), calidad de vida del paciente (11/10,2 %), conflictos entre el paciente, la familia y el sistema de salud (7/6,5 %), y rechazo del tratamiento por la familia (6/5,6 %).

Se hallaron niveles altos de satisfacción (> 95 %) y niveles moderados de factibilidad (> 74 %) y efectividad (> 85 %). Solo en 50/108 casos (46,3 %) quedó registro en la historia clínica de la consulta al CEC y el 44 % de los profesionales opinó que la consulta tuvo un impacto positivo en la familia y en el paciente.

Conclusiones. Los resultados contribuyeron a descubrir oportunidades de mejora, especialmente en la documentación y en la comunicación en el proceso de consulta.

Palabras clave: comités de ética clínica, ética clínica, consultoría ética, privación de tratamiento, mejoramiento de la calidad.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.30>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.30>

Cómo citar: Selandari JO, de la Portilla M, Ciruzzi MS, Couceiro C, et al. Factibilidad, eficacia y satisfacción lograda por la intervención transdisciplinaria de un comité de ética clínico-hospitalario. Un estudio cualicuantitativo. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):30-38.

a. Hospital de
Pediatria S.A.M.I.C.
Prof. Dr. Juan P.
Garrahan, Ciudad
Autónoma de
Buenos Aires,
Argentina.

Correspondencia:
Jorge O. Selandari:
jselandari@intramed.net

Financiamiento:
Beca de Investigación
del Hospital de
Pediatria S.A.M.I.C.
Prof. Dr. Juan P.
Garrahan.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 26-11-2020
Aceptado: 5-8-2021

INTRODUCCIÓN

Las funciones de un Comité de Ética Clínica (CEC) son variadas y pueden clasificarse como educativas, normativas, consultivas, mediadoras y reflexivas.¹ Respecto de las tres últimas, se considera que, como cualquier servicio de salud, las consultas de casos individuales a un CEC deben estar sujetas a revisión y mejora de la calidad.²⁻⁸ Sin embargo, las diferencias fundamentales con los servicios asistenciales de clínica hacen que la evaluación de la excelencia y la calidad de las consultas de ética clínica sea problemática y difícil.⁹⁻¹¹ Es posible que por este motivo la investigación de estos aspectos sea poco frecuente.

Los objetivos fueron evaluar la factibilidad, la efectividad y la satisfacción de las recomendaciones dadas por el CEC a los problemas ético-asistenciales y, además, valorar el impacto de las recomendaciones en el equipo tratante y en la familia.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo y cualicuantitativo, sobre los casos clínicos presentados en el CEC del hospital desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2017. Se basó en datos del libro de actas, las historias clínicas (HC), registros de la Oficina de Comunicación a Distancia (OCD) y entrevistas semiestructuradas a miembros del equipo de salud que participaron en la presentación del paciente. Se excluyeron los casos en los que no se pudo obtener el documento de HC.

Los resultados de ítems de la HC que presentaban una evaluación subjetiva fueron acordados entre los investigadores y ordenados según una escala de Likert en 3 categorías (En nada, Parcialmente y Totalmente).

Una de las autoras (MDLP) realizó entrevistas al equipo tratante personalmente y por vía telefónica o por correo electrónico cuando eran pacientes consultados por otra institución.

Los ítems subjetivos de la encuesta a profesionales fueron recabados según una escala de Likert de 5 grados (ver *Anexo* electrónico: Formulario de encuesta y operacionalización

de variables). Para facilitar su reporte, estos resultados se agruparon en tres categorías: desfavorable y favorable, como categorías extremas, y parcial, la central. Respecto de los motivos de consulta, los encuestados podían marcar, en una lista de opciones, el motivo principal, otros motivos secundarios y finalmente, mediante texto libre, podían agregar otros motivos. En los casos sin encuesta disponible, se atribuyeron los motivos principales y secundarios según el análisis de los registros.

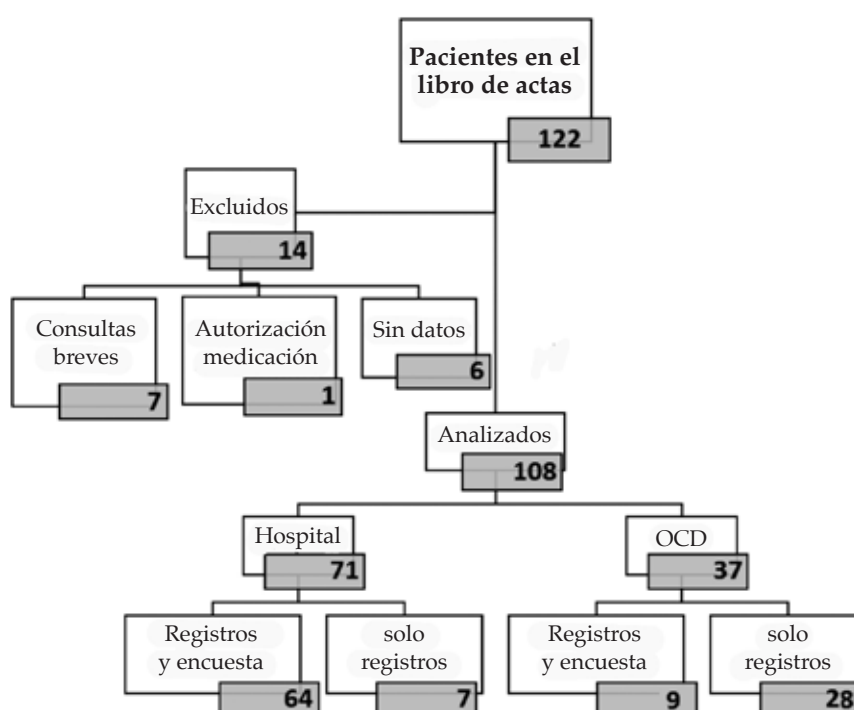
Para facilitar la comunicación, las variables se agruparon en 3 grupos: factibilidad, efectividad y satisfacción (FES).

Se garantizó el anonimato de todos los casos evaluados y de los profesionales entrevistados mediante métodos convencionales.

El consentimiento informado fue realizado en forma oral. Para la recolección y análisis de datos, se utilizó REDCap®, Excel® y métodos estadísticos descriptivos convencionales.

El estudio fue aprobado por la Dirección de Docencia e Investigación del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

FIGURA 1. *Flujograma de los casos del estudio*



OCD: Oficina de Comunicación a Distancia.

RESULTADOS

De los 122 casos, 14 fueron excluidos por falta de datos, solicitud aislada de autorización de medicación o consultas breves resueltas individualmente por un miembro del CEC.

El análisis final quedó en 108 casos (106 pacientes), 73 casos con encuesta y registros, y 35 solamente con registros (HC, libro de actas y OCD) (Figura 1). La distribución de casos presentados por año es regular y los datos demográficos de los pacientes se detallan en la Tabla 1.

Los motivos principales más frecuentes de consulta fueron los siguientes (n/%): adecuación del esfuerzo terapéutico (46/42,6 %), compromiso neurológico grave (15/13,9 %), calidad de vida del paciente (11/10,2 %), conflictos surgidos entre el paciente, la familia y el sistema de salud (7/6,5 %), y rechazo del tratamiento por la familia (6/5,6 %). Todos los motivos principales de consulta se consignan en la Figura 2 y los motivos principales y secundarios agrupados, en la Figura 3 (en Anexo electrónico).

El número de reuniones por caso tuvo una mediana de 1 (rango 1-5); 20 (19 %) fueron de urgencia. Solo en 1 caso el CEC tuvo la iniciativa de dar intervención judicial y en 4 oportunidades recomendó dar intervención a organismos protectores de los derechos de la niñez y la adolescencia.

En la Tabla 2 se puede ver un listado no exhaustivo de las especialidades que participaron en las consultas al CEC (en Anexo electrónico).

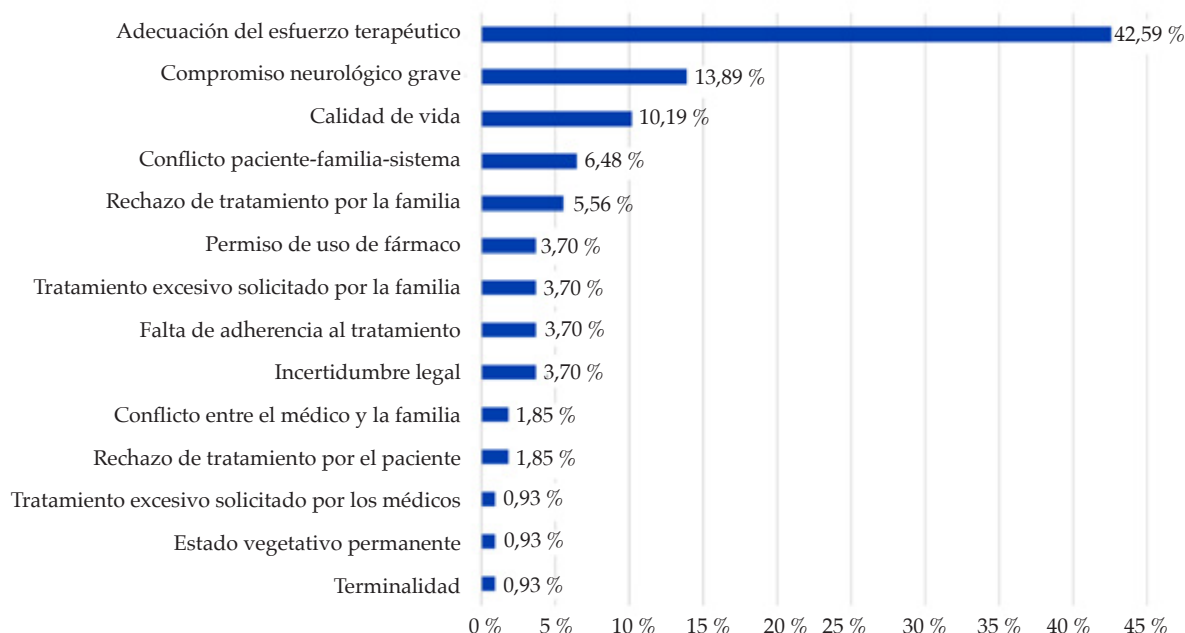
En todos los casos se realizó un informe con recomendaciones escritas; sin embargo, solo en 31 (28,7 %) dicho documento estaba en la HC. A estos 31 casos se suman 19 (17,6 %) donde un profesional de salud realizó una transcripción

TABLA 1. Consultas por año y demografía

Año	Consultas n (%)
2013	18 (16,7)
2014	21 (19,4)
2015	23 (21,3)
2016	24 (22,2)
2017	22 (20,4)
Demografía	
Sexo	
Masculino	62 (58)
Femenino	43 (41)
Intersexo	1 (1)
Edad	
Neonato	2 (1,9)
1-24 meses	42 (38,8)
2-13 años	47 (43,5)
13-15 años	6 (5,6)
> 16 años	10 (9,3)
Edad sin datos	1 (0,9)

n: número.

FIGURA 2 Motivos principales de consulta



parcial en la HC. Es decir que solo en 50 de los 108 casos (46,3 %) quedó registro en la HC de la consulta realizada al CEC.

Perfil y opiniones de los profesionales entrevistados

Respondieron 73 profesionales (69,4 %), 54 de sexo femenino (73,9 %) y con una media (rango) de edad y antigüedad laboral de 49 (35-63) y 12 (4-40) años respectivamente. Las especialidades, con el área de experiencia de algunas, se detallan en la *Tabla 3* (en *Anexo* electrónico). Los casos no encuestados fueron por imposibilidad de contactar al equipo tratante (29), negativa a ser entrevistados o no recordar el caso (6).

En 46 casos (64 %), los profesionales no modificaron sus opiniones iniciales, en 16 (22 %), lo hicieron parcialmente y, en 10 (14 %), modificaron su opinión. Asimismo, 58 (80 %) afirmaron que la consulta al CEC aumentó sus competencias para abordar casos difíciles, 10 (14 %) lo consideraron de manera parcial y 5 (6 %) que no la aumentaron.

Respecto de si la consulta contribuyó a aclarar las dudas legales, 38 profesionales (52 %) opinaron que contribuyó, 15 (21 %) dijeron que la contribución fue parcial, en tanto que 20 (27 %) consideraron que no contribuyó.

Los resultados clasificados como de factibilidad, efectividad y satisfacción se resumen a continuación. Se detallan en forma completa en la *Tabla 4*.

Factibilidad

De los encuestados, 63 (86 %) consideraron que las sugerencias del CEC llegaron dentro de un plazo oportuno para la toma de decisiones con el paciente, 60 (82 %) consideraron que la consulta al CEC facilitó la adecuada toma de decisiones del equipo de salud y, respecto a la puesta en práctica de las decisiones, 54 (74 %) las sintieron facilitadas.

Se pudo evaluar coherencia entre la conducta y la recomendación en 59 casos (54,6 %). La recomendación se siguió totalmente en 50 (85 %).

Efectividad

En cuanto a si la recomendación del CEC impactó positivamente en la familia o en el propio paciente, 31 profesionales (44 %) consideraron que sí. La consulta al CEC no empeoró la situación para 68 encuestados (93 %).

De los 108 casos registrados, se pudo evaluar coherencia en la evolución real y en la esperada

en 55 (50,9 %), que coincidió en 47 (91 %) de los casos de manera total o parcial.

Satisfacción

Hubo acuerdo con la recomendación brindada por el CEC en 69 (95 %) profesionales. Acerca de la inversión de tiempo en la preparación y ejecución de la consulta, estuvo justificada por el resultado para 71 encuestados (97 %); la consulta al CEC fue una experiencia globalmente positiva para 70 encuestados (96 %).

Los comentarios que hubo en 38/73 encuestas (52 %) se reportan agrupados por temas en la *Tabla 5* (en *Anexo* electrónico).

DISCUSIÓN

Se han encontrado pocos estudios, en adultos o pediátricos, con los cuales contrastar los resultados aquí presentados. En la *Tabla 6* se expone una síntesis de los resultados de este trabajo comparados con la literatura hallada.¹²⁻²⁴

Los indicadores de calidad habitualmente se clasifican como de estructura, proceso y resultado.²⁵ En esa lógica, los hallazgos clasificados como FES (factibilidad, efectividad y satisfacción) son de resultados de la consulta ética. Cuantificar los resultados de la consulta ética es dificultoso. Tanto es así, que sigue en discusión si son resultados lo que hay que evaluar o si la actividad consultiva ética se debe evaluar solo en las estructuras y procesos.^{8,26,27} Por eso se puede considerar incorrecto evaluar a un CEC sobre la base de criterios de factibilidad, efectividad y satisfacción. Se puede decir que las mencionadas características no son objetivos del CEC, sino que el objetivo es dar recomendaciones correctas o buenas, fundamentadas en razonamientos éticos sólidos y justos.²²

Si una recomendación es la más correcta, podría importar poco la factibilidad, la satisfacción, etc. Sin embargo, es fácil imaginar escenarios donde el CEC puede hacer recomendaciones correctas desde el punto de vista ético, pero que el equipo tratante no logra llevar a cabo, no por falencia de la recomendación, sino por fallas del equipo. También podría suceder que recomendaciones éticamente perfectas no sean satisfactorias para el equipo tratante. Por otro lado, un CEC puede hacer razonamientos éticamente correctos, pero llegar a recomendaciones equivocadas si el equipo tratante no ha hecho una evaluación técnico-médica acertada de los diagnósticos, alternativas terapéuticas y probabilidades pronósticas.

Por eso, no alcanza con hacer recomendaciones correctas, ya que un objetivo principal del CEC es que lo correcto ocurra en el paciente. Si esto no pasa, igualmente se puede atribuir falla al CEC en objetivos centrales de su funcionamiento, como son crear consenso, mediar, manejar conocimiento y actitud inquisidora frente a las posibilidades clínicas.

En la diada CEC-equipo tratante, cuyo propósito es consensuar aquella decisión que mejor respete los valores del paciente y su familia, poco importa en la práctica qué grupo “se equivoca” más. Lo realmente importante es que

ambas partes no pierdan el objetivo que los reúne y que siempre se busque la mejora continua.

Desde otra perspectiva, Mercurio² aborda el problema de cuantificar el desempeño de un CEC igualándolo a “satisfacción del grupo tratante y/o la familia”,¹⁵ argumento también defendido por Delany y Hall.²⁸ Ya se analizaron algunas debilidades de homologar satisfacción con desempeño, que se suman a las expuestas por otros autores.⁶ Otro riesgo de buscar la satisfacción del grupo tratante es el de convertir al CEC en solo un brazo más de la institución, que ejerza poder de persuasión sobre el paciente y su

TABLA 4. *Factibilidad, efectividad y satisfacción*

Factibilidad						
Fuente	Variable	En nada	Casi nada	Parcialmente	Casi totalmente	Totalmente
Encuesta	¿En cuánto la consulta al CEC facilitó la adecuada toma de decisiones del equipo de salud?	2 (3 %)	0 (0 %)	11 (15 %)	25 (34 %)	35 (48 %)
Encuesta	¿En cuánto la consulta al CEC facilitó la puesta en práctica de las decisiones?	1 (1 %)	2 (3 %)	16 (22 %)	24 (33 %)	30 (41 %)
Encuesta	¿En cuánto las recomendaciones del CEC, ya sean verbales o escritas, le llegaron a tiempo para la toma de decisiones con el paciente?	3 (4 %)	0 (0 %)	7 (7 %)	14 (14 %)	49 (67 %)
HC	Coherencia conductas/recomendación	1 (2 %)		8 (13 %)		50 (85 %)
Efectividad						
Fuente	Variable	En nada	Casi nada	Parcialmente	Casi totalmente	Totalmente
Encuesta	¿En cuánto la recomendación del CEC impactó positivamente en la familia o en el propio paciente?	9 (13 %)	7 (10 %)	23 (33 %)	14 (20 %)	17 (24 %)
Encuesta	La consulta al CEC empeoró la situación	66 (90 %)	2 (3 %)	3 (4 %)	0 (0 %)	2 (3 %)
HC	Coherencia evolución real/esperada	5 (9,0 %)		3 (5,5 %)		47 (85,5 %)
Satisfacción						
Fuente	Variable	En nada	Casi nada	Parcialmente	Casi totalmente	Totalmente
Encuesta	¿En cuánto acordó con la recomendación?	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (5 %)	10 (14 %)	59 (81 %)
Encuesta	La inversión de tiempo en la preparación y ejecución de la consulta al CEC estuvo justificada por el resultado	0 (0 %)	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	11 (15 %)	60 (82,2 %)
Factibilidad						
Fuente	Variable	En nada	Casi nada	Parcialmente	Casi totalmente	Totalmente
Encuesta	La consulta al CEC fue una experiencia globalmente positiva	0 (0 %)	2 (3 %)	1 (1 %)	8 (11 %)	62 (85 %)

HC: historia clínica; CEC: comité de ética clínica.

Tabla 6. Comparación de resultados con otros estudios

[illegible]

TABLA 6. (Continuación)

	Comités de ética pediátricos				Pediátricos (consultor único o grupo pequeño)				Todos o casi todos pacientes adultos					
	Este estudio	Johnson 2015	Streuli 2014	Yen 1999	Thomas 2015	Hellyer 2015	Opel 2009	Moeller 2012	Kalager 2011	Tapper 2010	La Puma 1988	La Puma 1992	Orr 1996	Swetz 2007
3F. Facilitó la adecuada ejecución de las decisiones	74 %													
4F. Coherencia conductas/recomendación	85 %													
1E. Impacto sobre la familia y/o paciente	44 %												57 %	
2E. Empeoró la situación	3 %												4 %	
3E. Coherencia evolución real/esperada	85 %													
1S. Acuerdo con la recomendación	95 %													
2S. Inversión de tiempo	97 %													
3S. Experiencia positiva	96 %			> 90 %		90 %						86 %	96 %	

Referencias: Johnson 2015;¹² Streuli 2014;¹³ Yen 1999;¹⁴ Thomas 2015;¹⁵ Hellyer 2015;¹⁶ Opel 2009;¹⁷ Moeller 2012;¹⁸ Kalager 2011;¹⁹ Tapper 2010;²⁰ La Puma 1988;²¹ La Puma 1992;²² Orr 1996;²³ y Swetz 2007.²⁴

1F a 4F: resultados agrupados como factibilidad.

1E a 3E: resultados agrupados como efectividad.

1S a 3S: resultados agrupados como satisfacción.

^aMotivo de consulta = AEF: proporción de casos donde la adecuación del esfuerzo terapéutico fue el motivo principal de la consulta.
a: años; UCI: unidad de cuidados intensivos; HC: historia clínica; n: número.

familia, conformando algo similar al imperialismo cultural descripto por DeMichelis.²⁹

Otras medidas de efectividad de los CEC propuestas son la disminución de días de internación en unidades de cuidados intensivos (UCI) y el uso de tratamientos de soporte vital en pacientes que no sobreviven, abordada por Schneiderman y cols., en dos estudios.^{30,31} Esta segunda medida de resultado conlleva la sospecha del sesgo referido a veces como el de la “profecía autocumplida”. Es lógico pensar que, si se disminuye el soporte vital, consecuentemente disminuirá la supervivencia en UCI. Por lo tanto, no se puede concluir solamente con esos datos que esa disminución haya sido correcta, excesiva o insuficiente.

Ejemplos de posibles profecías autocumplidas dan fundamento a esta objeción e incluyen casos individuales y conductas sistemáticas. Austin y cols. describen una paciente con pronóstico estimado como ominoso, donde el equipo de salud y la familia acordaron la interrupción del soporte vital, solo demorada unos días para permitir que lleguen familiares alejados geográficamente. Esta demora permitió la recuperación completa de la paciente y demostrar que el pronóstico no era acertado.³² Green y cols., describen la decisión sistemática del retiro de la oxigenación por membrana extracorpórea por futilidad pulmonar a los 5 a 14 días de asistencia en pacientes con características clínicas similares que posteriormente se comprobó que podían sobrevivir si se mantenía el soporte durante un tiempo más prolongado.³³ Becker y cols., en su estudio del modelo pronóstico de hemorragia intracraneana, describen cómo la decisión de retiro de soporte vital y el pesimismo influyen en la toma de decisiones más que otros factores objetivos, tales como tamaño de la hemorragia o la escala de Glasgow.³⁴ Ferrand y Racine, en un trabajo reciente, analizan las dificultades que enfrenta el equipo de salud para la toma de decisiones basada en el pronóstico, lo que refuerza la necesidad de mantenerse humilde y con mente abierta en las discusiones basadas en estimaciones pronósticas.³⁵

En relación con la taxonomía (factibilidad, efectividad y satisfacción), no se pretende que sea universalmente aceptada, ya que su utilización es claramente discutible. Por ejemplo, los ítems de factibilidad pueden ser interpretados como de satisfacción (“las recomendaciones llegaron a tiempo”) o efectividad (“facilitó la puesta en práctica”, “coherencia entre conductas y recomendación”). Como muchas taxonomías, esta es tan solo un intento de hacer más comprensible el análisis de temas complejos de bordes difusos.

Otras limitaciones de este trabajo surgen de la metodología aplicada. Gran parte de la

información obtenida proviene de las respuestas del personal de salud encuestado, las cuales están sujetas a riesgos de sesgos. Individualmente, los entrevistados pueden inclinar sus respuestas hacia la cortesía debido a deseos, conscientes o no, de agradar o por respeto a la institución. En forma opuesta, pueden ocurrir sesgos negativos en las mismas respuestas. No existe manera de descartar o dimensionar hacia qué lado ocurrieron estos y otros sesgos del método de encuestas.

A diferencia de otras investigaciones,^{15,24,36} este estudio abordó la experiencia de los pacientes y sus familias a través de la opinión del equipo tratante. En ningún momento se intentó abordarlas directamente. Aunque siempre se explicita, en las recomendaciones por escrito y en la reunión con el equipo tratante, que el CEC está disponible para cualquier necesidad que pueda manifestar la familia, es muy raro que esta solicitud ocurra. Posiblemente, esto se deba a que, desde sus orígenes, el CEC del Hospital Garrahan se formó como un órgano consultivo del equipo tratante y es a él adonde se dirigen los esfuerzos. En la mayoría de los casos, el equipo tratante tiene un fuerte vínculo con el paciente y su familia, por lo que la intromisión del CEC en esa relación médico-paciente puede ser vista como una desventaja que puede generar efectos adversos o insatisfacción.^{15,37} Cuando el equipo tratante pide la colaboración del CEC para realizar la devolución de los resultados de la reunión a la familia, esta se canaliza mediante la participación de entre 1 y 3 miembros del CEC.

Están descriptas otras metodologías para evaluar el desempeño de los consultores individuales, pequeños grupos o comités para las consultas éticas, que no han sido abordadas en esta investigación, como el análisis de la estructura del CEC o el proceso de realización de la consulta.^{9,38} Las evaluaciones de estructura se enfocan en los componentes, certificaciones y competencias de los miembros del CEC. Otros análisis de procesos son, por ejemplo, el análisis del informe escrito producido en la consulta ética mediante una herramienta holística desarrollado por Pearlman y cols.,³⁹ o mediante listas de verificación por Flicker y cols.⁴⁰

Teniendo en cuenta las limitaciones y problemas mencionados en este estudio y por otros autores,^{6,11,12} consideramos que los resultados de este trabajo son relevantes. Son el paso inicial en nuestro hospital en la aplicación de herramientas de mejora continua para el fortalecimiento de los procesos utilizados por el CEC.

CONCLUSIONES

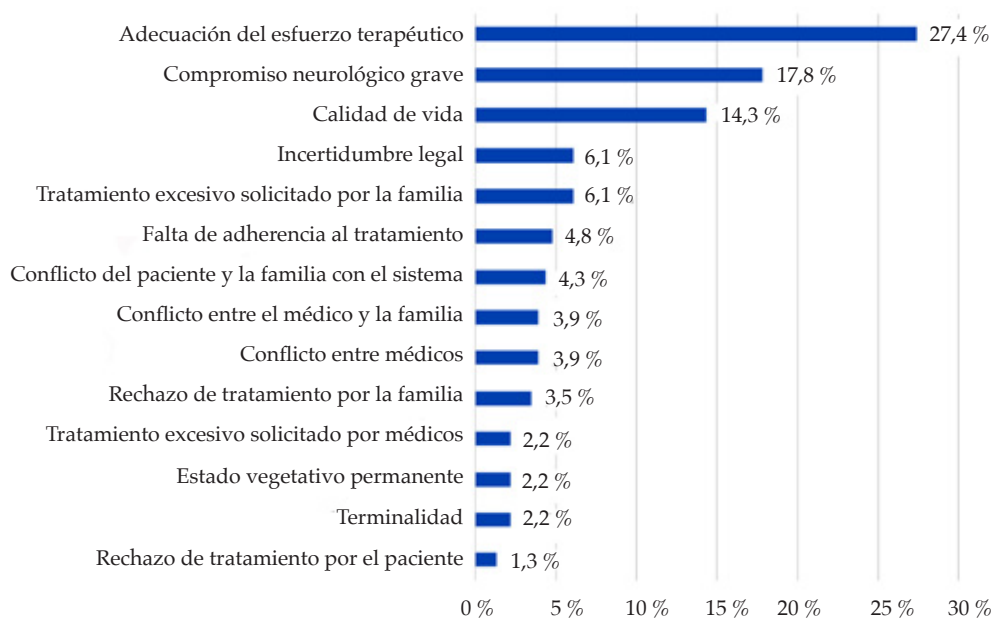
Este trabajo reveló altos niveles de satisfacción (> 95 %) y moderados de factibilidad (> 74 %) y efectividad (> 85 %). El 80 % de los profesionales

afirmó que la consulta al CEC aumentó sus competencias para abordar casos difíciles y el 51 %, que contribuyó a aclarar dudas legales. Sin embargo, solo el 44 % opinó que la consulta tuvo un impacto positivo en la familia y el paciente. Los hallazgos del estudio impulsaron mejoras en el desarrollo de las consultas al CEC, especialmente en la documentación, la comunicación en el proceso de consulta y en la reevaluación del contacto directo de los padres y pacientes con el CEC. ■

REFERENCIAS

- Rivera Montero R. Comités hospitalarios de bioética. En: Sepúlveda JA. Bioética en pediatría. México, D.F.: Manual Moderno; 2014. Pág.13.
- Mercurio MR. Pediatric ethics committees. En: Miller G (ed). Pediatric Bioethics. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. Págs.87-110.
- Lo B. Behind closed doors. Promises and pitfalls of ethics committees. *N Engl J Med*. 1987; 317(1):46-50.
- Craig JM, May T. Evaluating the outcomes of ethics consultation. *J Clin Ethics*. 2006; 17(2):168-80.
- Williamson L. Empirical assessments of clinical ethics services: implications for clinical ethics committees. *Clin Ethics*. 2007; 2(4):187-92.
- Slowther AM, Hope T. Clinical ethics committees. *BMJ*. 2000; 321(7262):649-50.
- Au SS, Couillard P, des Ordon AR, Fiest KM, et al. Outcomes of Ethics Consultations in Adult ICUs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018; 46(5):799-808.
- Aulisio MP, Arnold RM, Youngner SJ. Health care ethics consultation: nature, goals, and competencies. A position paper from the Society for Health and Human Values-Society for Bioethics Consultation Task Force on Standards for Bioethics Consultation. *Ann Intern Med*. 2000; 133(1):59-69.
- University of Toronto Joint Centre for Bioethics. Evaluating Excellence in Bioethics: a value for investment project, 2010. In University of Toronto Joint Centre for Bioethics Review. 2011:67-104. [Acceso: 5 de agosto de 2021]. Disponible en: http://128.100.72.105/about/documents/FINAL_UofT_JCB_Review.pdf
- Williamson L, McLean S, Connell J. Clinical ethics committees in the United Kingdom: towards evaluation. *Med Law Int*. 2007; 8(3):221-38.
- Repenshek M. Continuous Quality Improvement Initiatives in Ethics: A Proposed Communication Tool. *Health Care Ethics USA*. 2012. Págs.2-12.
- Johnson LM, Church CL, Metzger M, Baker JN. Ethics consultation in pediatrics: long-term experience from a pediatric oncology center. *Am J Bioeth*. 2015; 15(5):3-17.
- Streuli JC, Staubli G, Pfändler-Poletti M, Baumann-Hölzle R, Ersch J. Five-year experience of clinical ethics consultations in a pediatric teaching hospital. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(5):629-36.
- Yen BM, Schneiderman LJ. Impact of pediatric ethics consultations on patients, families, social workers, and physicians. *J Perinatol*. 1999; 19(5):373-8.
- Thomas SM, Ford PJ, Weise KL, Worley S, Kodish E. Not just little adults: a review of 102 paediatric ethics consultations. *Acta Paediatr*. 2015; 104(5):529-34.
- Henriksen Hellyer J, Schiltz B, Moon W, Grafelman M, et al. Pediatric clinical ethics consultations at an academic medical center: does one size fit all? *Am J Bioeth*. 2015; 15(5):20-4.
- Opel DJ, Wilfond BS, Brownstein D, Diekema DS, Pearlman RA. Characterisation of organisational issues in paediatric clinical ethics consultation: a qualitative study. *J Med Ethics*. 2009; 35(8):477-82.
- Moeller JR, Albanese TH, Garchar K, Aultman JM, et al. Functions and outcomes of a clinical medical ethics committee: a review of 100 consults. *HEC Forum*. 2012; 24(2):99-114.
- Kalager G, Førde R, Pedersen R. Is the discussion of patient cases in clinical ethics-committees useful? *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2011; 131(2):118-21.
- Tapner EB, Vercler CJ, Cruze D, Sexson W. Ethics consultation at a large urban public teaching hospital. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(5):433-8.
- LaPuma J, Stocking CB, Silverstein MD, DiMartini A, Siegler M. An ethics consultation service in a teaching hospital. Utilization and evaluation. *JAMA*. 1988; 260(6):808-11.
- LaPuma J, Stocking CB, Darling CM, Siegler M. Community hospital ethics consultation: evaluation and comparison with a university hospital service. *Am J Med*. 1992; 92(4):346-51.
- Orr RD, Morton KR, deLeon DM, Fals JC. Evaluation of an ethics consultation service: patient and family perspective. *Am J Med*. 1996; 101(2):135-41.
- Swetz KM, Crowley ME, Hook C, Mueller PS. Report of 255 clinical ethics consultations and review of the literature. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(6):686-91.
- Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA*. 1988; 260(12):1743-8.
- Schildmann J, Nadolny S, Haltaufderheide J, Vollmann J, et al. Measuring Outcomes of Ethics Consultation: Empirical and Ethical Challenges. *Crit Care Med*. 2019; 47(1):e67-8.
- Au SS. The author replies. *Crit Care Med*. 2019; 47(1):e68.
- Delany C, Hall G. 'I just love these sessions'. Should physician satisfaction matter in clinical ethics consultations? *Clin Ethics*. 2012; 7(3):116-21.
- DeMichelis C. The Best Interests Standard as a Logic of Empire: Unpacking the Political Dimensions of Parental Refusal. *Am J Bioeth*. 2018; 18(8):83-5.
- Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD. Impact of ethics consultations in the intensive care setting: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2000; 28(12):3920-4.
- Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD, Dugan DO, et al. Effect of ethics consultations on nonbeneficial life-sustaining treatments in the intensive care setting: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(9):1166-72.
- Austin EB, Hobbs H, Crouse BA, Lobos AT. A case report of full recovery from severe cerebral edema secondary to acetaminophen-induced hepatotoxicity in a 13 year old girl. *BMC Pediatr*. 2018; 18(1):247.
- Green TP, Moler FW, Goodman DM. Probability of survival after prolonged extracorporeal membrane oxygenation in pediatric patients with acute respiratory failure. Extracorporeal Life Support Organization. *Crit Care Med*. 1995; 23(6):1132-9.
- Becker KJ, Baxter AB, Cohen WA, Bybee HM, et al. Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology*. 2001; 56(6):766-72.
- Ferrand A, Racine E. Can Clinicians Be Objective? Inherent Challenges in Using Decision-Making Tools in Cases of Entrenched Disagreements. *Am J Bioeth*. 2018; 18(8):80-2.
- McClung JA, Kamer RS, DeLuca M, Barber HJ. Evaluation of a medical ethics consultation service: opinions of patients and health care providers. *Am J Med*. 1996; 100(4):456-60.
- Matheny Antommara AH. Intensified Conflict Instead of Closure: Clinical Ethics Consultants' Recommendations' Potential to Exacerbate Ethical Conflicts. *Am J Bioeth*. 2015; 15(1):52-4.
- Larcher V, Slowther AM, Watson AR, UK Clinical Ethics Network. Core competencies for clinical ethics committees. *Clin Med (Lond)*. 2010; 10(1):30-3.
- Pearlman RA, Foglia MB, Fox E, Cohen JH, et al. Ethics Consultation Quality Assessment Tool: A Novel Method for Assessing the Quality of Ethics Case Consultations Based on Written Records. *Am J Bioeth*. 2016; 16(3):3-14.
- Flicker LS, Rose SL, Eves MM, Flamm AL, et al. Developing and testing a checklist to enhance quality in clinical ethics consultation. *J Clin Ethics*. 2014; 25(4):281-90.

ANEXO

FIGURA 3. *Motivos principales y secundarios agrupados*

Uno o más motivos por caso. Total = 230 motivos en 108 casos.

TABLA 2 *Especialidades participantes en las consultas*

Especialidad	n	%	Especialidad	n	%
1. Salud mental	34	11,4	19. Ortopedia y traumatología	5	1,7
2. Cuidados paliativos	32	10,7	20. Neonatología	5	1,7
3. Neurología	32	10,7	21. Bioética	5	1,7
4. Servicio social	20	6,7	22. Cirugía cardiovascular	3	1
5. Cardiología	16	5,4	23. Cirugía plástica y quemados	3	1
6. Hematooncología	16	5,4	24. Dermatología	3	1
7. Neurocirugía	15	5	25. Errores congénitos del metabolismo	3	1
8. Nefrología	13	4,3	26. Patología espinal	3	1
9. Genética	12	4	27. Terapia intensiva	3	1
10. Gastroenterología	8	2,7	28. Trasplante de médula ósea	3	1
11. Neumonología	8	2,7	29. Radiología e intervencionismo	3	1
12. Pediatría	8	2,7	30. Clínicas interdisciplinarias	2	0,7
13. Cirugía general	7	2,3	31. Endoscopia respiratoria	2	0,7
14. Hepatología	6	2	32. Hemoterapia	2	0,7
15. Crecimiento y desarrollo	5	1,7	33. Infectología	2	0,7
16. Endocrinología	5	1,7	34. Adolescencia	2	0,7
17. Nutrición	5	1,7	35. Urología	1	0,3
18. Oftalmología	5	1,7	36. Diagnóstico por imágenes	1	0,3
Total			298	100	

n: número.

TABLA 3. Especialidad profesional y área de experiencia* de los entrevistados

Especialidad y área de experiencia	n	%	Especialidad y área de experiencia	n	%
Clínica pediátrica	22	30,14	Cuidados paliativos	3	4,11
Clínica general	13	17,81	Neurología	3	4,11
Internación	6	8,22	Enfermedad neuromuscular	2	2,74
Emergencia	2	2,74	Epilepsia	1	1,37
Condiciones crónicas complejas	1	1,37	Crecimiento y desarrollo	2	2,74
Terapia intensiva	13	17,81	Trasplante hepático	2	2,74
Terapia intensiva general	12	16,44	Oftalmología	2	2,74
Inmunocomprometidos	1	1,37	Errores congénitos del metabolismo	2	2,74
Nefrología	7	9,59	Servicio social	1	1,37
Nefrología	4	5,48	Quemados	1	1,37
Trasplante renal	3	4,11	Neonatología	1	1,37
Hematooncología	7	9,59	Radiología	1	1,37
Hematología no maligna	1	1,37	Radiología intervencionista	1	1,37
Oncología	6	8,22	Kinesiología	1	1,37
Salud mental	5	6,85	Kinesiología pediátrica	1	1,37
Psicología	2	2,74			
Psiquiatría	2	2,74			
Oncología	1	1,37			
Total general				73	100

n: número

*Área de experiencia según lo manifestado por el encuestado.

TABLA 5. Comentarios agrupados por temáticas

Temas	n	%
Valora positivamente la actividad	10	13,7
Mayor visibilidad de las recomendaciones en la historia clínica	7	9,6
Recomendaciones solo verbales; las escritas llegaron tarde o no llegaron	3	4,1
Insatisfacción con el CEC	3	4,1
Deseo de seguimiento del caso	2	2,7
Recomendaciones más expeditivas	2	2,7
Proponen al CEC como actividad educativa para médicos jóvenes y residentes	2	2,7
Desconfianza de imparcialidad	1	1,4
Queja porque se dedica a responder cómo y no qué	1	1,4
Más objetividad. "Al poner imágenes durante la presentación, se vuelve menos objetivo el caso.	1	1,4
Genera mayor impacto para quienes no vienen viendo al paciente asiduamente, y hay mucha diferencia entre quienes lo conocen y quienes no".		
Más subjetividad. "Yo sugeriría que se viera al paciente previo a la toma de decisiones para evitar la despersonalización del paciente. Debería el CEC conocerlos, conocer al paciente y al equipo tratante".	1	1,4
Mayor participación del CEC en la comunicación de las decisiones	1	1,4
Se sintió subestimado por un miembro del CEC	1	1,4

CEC: comité de ética clínica; n: número.

Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"
Estudio sobre los resultados de las recomendaciones del CEC
2018
Caso N°

Sexo: _____ Edad: _____ Antigüedad profesional: _____

Especialidad principal: _____

Área de experiencia: _____

Marque el o los motivos de consulta al Comité de Ética Clínica (CEC)

(Puede marcar varios y coloque un "1" en el principal)

- | | |
|--|---|
| ☐ Adecuación esfuerzo terapéutico | ☐ Tratamiento excesivo solicitado por médicos |
| ☐ Incertidumbre legal (deber de denunciar, riesgo de cometer mala praxis, etc.) | ☐ Tratamiento excesivo solicitado por familia |
| ☐ Falta de adherencia al tratamiento | ☐ Rechazo de tratamiento por la familia |
| ☐ Calidad de vida | ☐ Rechazo de tratamiento por paciente |
| ☐ Terminalidad (expectativa de vida < 6 meses) | ☐ Conflicto entre médicos del equipo |
| ☐ Compromiso neurológico grave | ☐ Conflicto entre equipo médico y familia |
| ☐ Estado vegetativo permanente | ☐ Conflicto entre paciente-familia y sistema de salud (hospital, obra social, prepaga, etc.) |
| | ☐ Otro/s (anótelo/s en el reverso) |

Marque con una X la puntuación que considere más acorde en su opinión

1. En nada, 2. Casi nada, 3. Parcialmente, 4. Casi totalmente, 5. Totalmente	1	2	3	4	5
¿En cuánto acordó con la recomendación?					
¿En cuánto la consulta CEC facilitó la adecuada toma de decisiones del equipo de salud?					
¿En cuánto la consulta al CEC facilitó la puesta en práctica de las decisiones?					
¿En cuánto las recomendaciones del CEC, ya sean verbales o escritas, le llegaron a tiempo para la toma de decisiones con el paciente?					
¿En qué medida la consulta al CEC modificó sus opiniones respecto del caso?					
¿En cuánto la recomendación del CEC impactó en las familias o en el propio paciente en forma positiva?					

1. Nada de acuerdo, 2. Poco de acuerdo, 3. Ni acuerdo ni desacuerdo, 4. Muy de acuerdo, 5. Totalmente de acuerdo	1	2	3	4	5
La inversión de tiempo en la preparación y ejecución de la consulta al CEC estuvo justificada por el resultado					
La consulta al CEC empeoró la situación					
La consulta al CEC fue una experiencia globalmente positiva					
La consulta al CEC contribuyó a aclarar dudas legales					
La consulta al CEC aumentó en algo sus competencias para abordar casos difíciles					
Comentarios en el reverso					

Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"
Estudio sobre los resultados de las recomendaciones del CEC

2018
Caso N°

Observaciones:

Operacionalización de las variables recabadas desde el libro de actas

Variable	Tipo	Definición operacional
Fecha inicial de presentación	Cuantitativa discreta	Fecha en libro de actas
Motivo de presentación	Categoría nominal	Explícito/implícito
Categoría diagnóstica	Categoría nominal	Especialidad que tuvo la iniciativa en la consulta
Otras especialidades relevantes	Categoría nominal	Presentes en la atención del caso
Categorización del origen del problema ético o en la toma de decisiones	Categoría nominal	Lista de opciones más texto libre
Número de reuniones del CEC	Cuantitativa discreta	Recuento en libro de actas
¿Caso de resolución urgente?	Categoría nominal dicotómica	Aquel en el que se solicita / debe tener una decisión dentro de un plazo perentorio, en menos de 7 días: Sí/no
¿Intervención judicial?	Categoría nominal dicotómica	Entre las medidas sugeridas en el informe, ¿se sugiere intervención judicial?: Sí/no
¿Intervención de otra entidad externa de protección de los derechos de la niñez y la adolescencia?	Categoría nominal dicotómica	Entre las medidas sugeridas en el informe, ¿se sugiere intervención de otra entidad externa de protección de los derechos de la niñez y la adolescencia?: Sí/no

Operacionalización de las variables recabadas desde la historia clínica

Variable	Tipo	Definición operacional
¿Existe el documento de recomendación?	Categoría nominal dicotómica	Sí/no
Si no está el documento de recomendación, ¿existe transcripción en la evolución?	Categoría nominal dicotómica	Sí/no
Transcripción	Categoría nominal dicotómica	Total/parcial
Evolución	Categoría nominal	Vivo/muerto/desconocido
Fecha de consulta al CEC	Cuantitativa discreta	Fecha según historia clínica
Fecha del último registro en la historia clínica	Cuantitativa discreta	Fecha de última evolución en la historia clínica
Tiempo de seguimiento	Cuantitativa continua	Fecha última registro – fecha consulta
Fecha de óbito	Cuantitativa discreta	Fecha según historia clínica
Tiempo de supervivencia	Cuantitativa continua	Fecha óbito y fecha consulta
Coherencia conductas/recomendación	Categoría ordinal	En las conductas registradas en la historia clínica, la recomendación se siguió Escala de Likert*
Coherencia evolución real/esperada	Categoría ordinal	La evolución del paciente concuerda con la presumida por el documento de recomendación Escala de Likert*

*Descriptores de 1 a 3: En nada, parcialmente, totalmente.

¿Cuál fue o fueron los motivos principales de consulta al CEC? (Puede aplicar más de una categoría por caso).

El entrevistado tendrá a la vista las mismas opciones ejemplificadas en “Categorización del origen del problema ético o en la toma de decisiones” más un campo libre para especificar y describir otras no previstas en los ejemplos.

Las siguientes variables serán calificadas subjetivamente por el entrevistado en respuesta al planteo “En su opinión...” mediante una escala de Likert de 5 grados con los siguientes descriptores según corresponda:

1) Nada de acuerdo, 2) poco de acuerdo, 3) ni acuerdo ni desacuerdo, 4) muy de acuerdo, 5) totalmente de acuerdo.

1) En nada, 2) casi nada, 3) parcialmente, 4) casi totalmente, 5) totalmente.

Operacionalización de las variables recabadas en las entrevistas

Variable	Tipo	Definición operacional
Sexo	Categoría nominal dicotómica	Masculino/femenino
Edad	Cuantitativa discreta	Años
Antigüedad profesional	Cuantitativa discreta	Años
Especialidad principal	Categoría nominal	Pediatría o subespecialidad
Área de experiencia	Categoría nominal	Dentro de pediatría o subespecialidad
Motivos principales de consulta	Categoría nominal	Selección múltiple de 1 o más opciones, señalando el principal + texto libre opcional
Inversión de tiempo	Categoría ordinal	“La inversión de tiempo en la preparación y ejecución de la de la consulta al CEC estuvo justificada por el resultado”. Escala de Likert*
Plazo oportuno	Categoría ordinal	“El dictamen/sugerencias del CEC, ya sea verbal o por escrito, le llegó dentro en un plazo oportuno para la toma de decisiones con el paciente”. Escala de Likert#
Acuerdo con la recomendación	Categoría ordinal	“Acuerdo con la recomendación”. Escala de Likert#
Facilitó la adecuada toma de decisiones	Categoría ordinal	“La consulta al CEC facilitó la adecuada toma de decisiones del equipo de salud”. Escala de Likert#
Facilitó la adecuada ejecución de las decisiones	Categoría ordinal	“La consulta al CEC facilitó la adecuada ejecución de las decisiones del equipo de salud (ya sean decisiones previas a la consulta al CEC o decisiones concordantes o diferentes a las sugeridas por el CEC)”. Escala de Likert*
Modificó sus opiniones	Categoría ordinal	“Medida en que la consulta al CEC modificó sus opiniones respecto del caso”. Escala de Likert*
Empeoró la situación	Categoría ordinal	“La consulta al CEC empeoró la situación”. Escala de Likert*
Experiencia positiva	Categoría ordinal	“La consulta al CEC fue una experiencia globalmente positiva”. Escala de Likert#
Dudas legales	Categoría ordinal	“La consulta al CEC contribuyó a aclarar sus dudas legales”. Escala de Likert*
Competencias	Categoría ordinal	“La consulta al CEC aumentó en algo sus competencias en abordar casos difíciles”. Escala de Likert*

CEC: comité de ética clínica.

#Descriptores de 1 a 5: 1) Nada de acuerdo, 2) poco de acuerdo, 3) ni acuerdo ni desacuerdo, 4) muy de acuerdo, 5) totalmente de acuerdo

*Descriptores de 1 a 5: 1) En nada, 2) casi nada, 3) parcialmente, 4) casi totalmente, 5) totalmente

A los efectos del análisis, se categorizaron las respuestas en las escalas Likert como positivas y negativas las 2 categorías de cada extremo, y parcial la respuesta o categoría central.

Feasibility, effectiveness, and satisfaction achieved by the transdisciplinary intervention of a clinical-hospital ethics committee. A qualitative and quantitative study

Jorge O. Selandari^a , Manuela de la Portilla^a , M. Susana Ciruzzi^a ,
Claudia Couceiro^a , Hernán O. García^a , M. de los Ángeles Iervolino^a ,
Daniela N. Marín^a , Carina Miranda^a , Luis Novali^a , Laura Ortega^a ,
Corina Ponce^a , Pablo Puccar^a , Susana G. Quintana^a , Estela Rodríguez^a ,
Fernanda Ledesma^a 

ABSTRACT

Introduction. A clinical ethics committee (CEC) has educational, regulatory, advisory, mediation, and reflexive functions. As any health care service, the consults with the CEC should be subjected to review and quality improvement. The study objectives were to assess the feasibility, effectiveness, and satisfaction with the bioethical recommendations made by the CEC and assess their impact on the treating team and the patient's family.

Population and methods. Descriptive, retrospective, qualitative, and quantitative study of clinical cases submitted to the hospital's CEC between January 1st, 2013 and December 31st, 2017 using data from the CEC minute book, medical records, registries from the Office for Remote Communication, and semi-structured interviews with health care team members.

Results. A total of 108 cases (106 patients) were analyzed: 73 cases with survey and registries and 35 with registries only. The main most frequent reasons for consultation were adequacy of therapeutic effort (46/42.6%), severe neurological involvement (15/13.9%), patient's quality of life (11/10.2%), patient-family-health system conflict (7/6.5%), and family's refusal of treatment (6/5.6%).

High levels of satisfaction (>95%) and moderate levels of feasibility (>74%) and effectiveness (>85%) were observed. In only 50/108 cases (46.3%), the consultation with the CEC was registered in the medical record, 44% of health care providers stated that the consultation had a positive impact on the patient and their family.

Conclusions. Results helped to establish improvement opportunities, especially in terms of documentation and communication in the consultation process.

Keywords: clinical ethics committees, clinical ethics, ethics consultation, withholding treatment, quality improvement.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.30>

To cite: Selandari JO, de la Portilla M, Ciruzzi MS, Couceiro C, et al. Feasibility, effectiveness, and satisfaction achieved by the transdisciplinary intervention of a clinical-hospital ethics committee. A qualitative and quantitative study. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):30-38.

INTRODUCTION

A clinical ethics committee (CEC) has educational, regulatory, advisory, mediation, and reflexive functions, among others.¹ In relation to the latter 3 functions, as with any health care service, any consultation with the CEC regarding an individual case should be subjected to review and quality improvement.²⁻⁸ However, the fundamental differences with clinical care services make the evaluation of the excellence and quality of clinical ethics consultations problematic and intricate. It is possible that for these reasons the investigation of these aspects is infrequent.⁹⁻¹¹ For this reason, research about these aspects may be uncommon.

The objectives of this study were to assess the feasibility, effectiveness, and satisfaction of recommendations made by the CEC in ethical and health care-related problems and also assess their impact on the treating team and the patients' family.

POPULATION AND METHODS

This was a descriptive, retrospective, qualitative and quantitative study about clinical cases submitted to the hospital's CEC between January 1st, 2013 and December 31st, 2017. It was based

a. Hospital de
Pediatria S.A.M.I.C.
Prof. Dr. Juan
P. Garrahan,
Autonomous City
of Buenos Aires,
Argentina.

E-mail address:
Jorge O. Selandari:
jselandari@intramed.net

Funding:
Research fellowship
granted by Hospital
de Pediatria S.A.M.I.C.
Prof. Dr. Juan P.
Garrahan.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-26-2020
Accepted: 8-5-2021

on data collected from the CEC minute book, medical records (MR), registries from the Office for Remote Communication (ORC), and semi-structured interviews with health care team members involved in patient presentation. If the MR could not be obtained, the case was excluded.

MR items that had a subjective outcome were agreed upon among investigators and classified as per a 3-point Likert scale (not at all, partially, and completely).

One of the authors (MDLP) conducted interviews with the treating team, either in person or via telephone or email if the consult came from another institution.

Subjective items in the survey administered to health care providers were collected based on a 5-point Likert scale (see *Annex*: survey form and operationalization of variables). To facilitate reporting, these results were grouped into 3 categories: unfavorable and favorable, as end categories, and partial, as central category. In relation to reasons for consultation, survey respondents had a list of options from which they had to select the primary and other

secondary reasons and, at the end, they could write additional reasons. If no survey was available for a specific case, the primary and secondary reasons were attributed based on registry analysis.

To facilitate communication, variables were classified into 3 groups: feasibility, effectiveness, and satisfaction (FES).

The anonymity of assessed cases and interviewed health care providers was warranted using conventional methods.

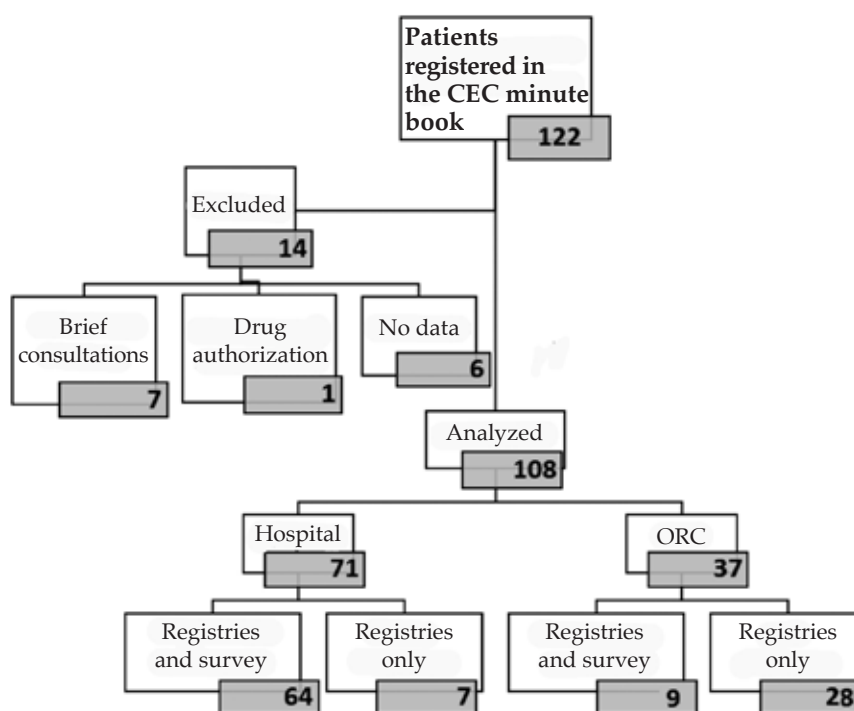
The informed consent was obtained orally. Data collection and analysis were done using REDCap®, Excel®, and conventional descriptive statistical methods.

The study was approved by the Research and Teaching Board of Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

RESULTS

Out of 122 cases, 14 were excluded due to missing data, isolated request for drug authorization or brief consultations resolved by a CEC member.

FIGURE 1. Flowchart of study cases



ORC: Office for Remote Communication.

The final analysis included 108 cases (106 patients): 73 cases with survey and registries and 35 with registries only (MR, CEC minute book, and ORC) (Figure 1). Case distribution by year is regular; this and patient demographic data are shown in Table 1.

The main most frequent reasons for consultation were as follows (n/%): adequacy of therapeutic effort (46/42.6%), severe neurological involvement (15/13.9%), patient's quality of life (11/10.2%), patient-family-health system conflict (7/6.5%), and family's refusal of treatment (6/5.6%). All primary reasons for consultation are shown in Figure 2 whereas grouped primary and secondary reasons are seen in Figure 3 (see electronic Annex).

The number of meetings per case was a median of 1 (range: 1-5); 20 (19%) had an urgent nature. In only 1 case, the CEC recommended a legal intervention on its own and, in 4 cases, it recommended the intervention of agencies for the protection of the rights of children and adolescents.

Table 2 shows a non-comprehensive list of the specialties participating in consultations with the CEC (see electronic Annex).

In all cases, a report to consultants was made with written recommendations; however, only in 31 (28.7%), such report was included in the MR. In addition to these 31 cases, in 19 (17.6%), a health care provider made a partial transcription in the

MR. That is to say, in only 50 of 108 cases (46.3%) the consultation with the CEC had been registered in the MR.

Profile and opinions of interviewed health care providers

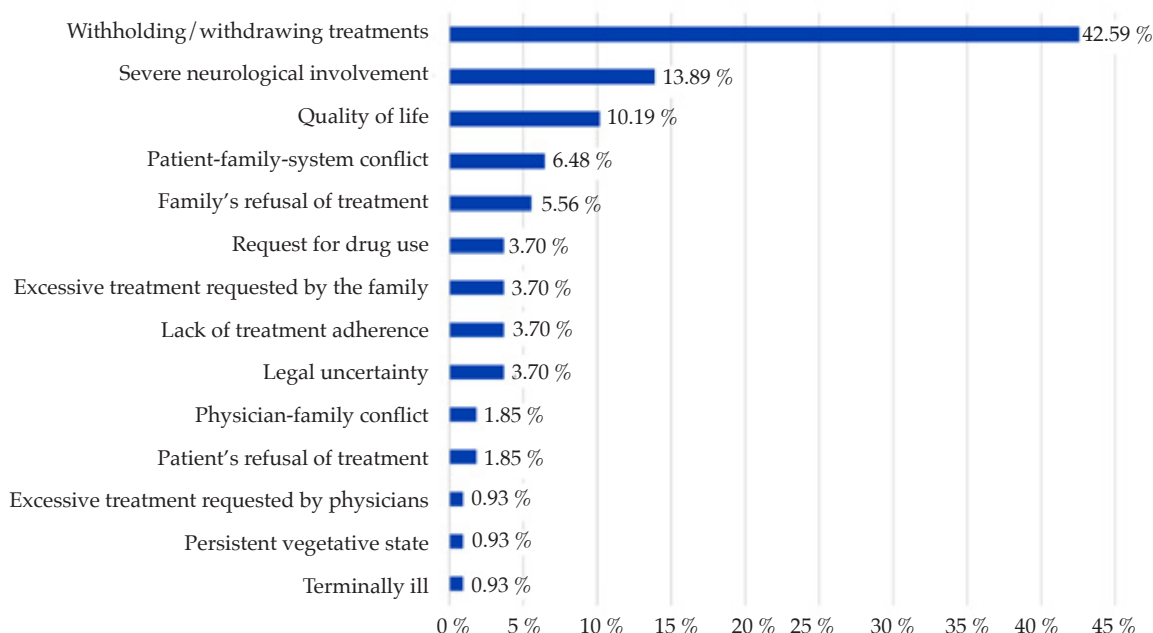
A total of 73 health care providers (69.4%) completed the survey; 54 were females (73.9%),

TABLE 1. Consultations per year and demographic data

Year	Consultations n (%)
2013	18 (16.7)
2014	21 (19.4)
2015	23 (21.3)
2016	24 (22.2)
2017	22 (20.4)
Demographic data	
Sex	
Male	62 (58)
Female	43 (41)
Intersex	1 (1)
Age	
Neonate	2 (1.9)
1-24 months old	42 (38.8)
2-13 years old	47 (43.5)
13-15 years old	6 (5.6)
> 16 years old	10 (9.3)
No data for age	1 (0.9)

n: number.

FIGURE 2. Primary reasons for consultation



their mean (range) age was 49 years (35-63), and had a mean (range) professional experience of 12 years (4-40). Specialties and some of their areas of expertise are detailed in *Table 3* (see electronic *Annex*). In some cases no survey was obtained because it was not possible to contact the treating team (29), the team member refused to be interviewed or did not recall the case (6).

In 46 cases (64%), health care providers did not change their initial opinion; in 16 (22%), they changed it partially; and in 10 (14%), they modified it. In addition, 58 health care providers (80%) stated that the consultation with the CEC increased their competence to approach difficult cases; 10 (14%), that it had done so partially; and 5 (6%), that it did not.

In relation to the consultation helping to clear legal questions, 38 health care providers (52%) said it was helpful; 15 (21%) that it was partially helpful; and 20 (27%), that it did not help at all.

The results classified into feasibility, effectiveness, and satisfaction are summarized below. They are detailed in *Table 4*.

Feasibility

Among survey respondents, 63 (86%) considered that the CEC's suggestions were made in a timely manner to take decisions with the patient; and 60 (82%), that the consultation with the CEC facilitated an adequate decision-making process by the health care team. In relation to the implementation of such decisions, 54 (74%) believed that they were facilitated.

Consistency between the conduct and the recommendation could be assessed in 59 cases (54.6%). The recommendation was fully adhered to in 50 cases (85%).

Effectiveness

In relation to the CEC's recommendation having a positive impact on the patient or their family, 31 health care providers (44%) stated that it did. According to 68 survey respondents (93%), the consultation with the CEC did not worsen the situation.

Among the 108 analyzed cases, consistency between the actual and the expected course could be evaluated in 55 (50.9%), with total or partial consistency in 47 (91%).

Satisfaction

In total, 69 health care providers (95%) agreed with the CEC's recommendation. In relation to the time devoted to preparing and conducting

the consultation, 71 survey respondents (97%) considered it was justified; and 70 (96%) believed the consultation with the CEC was an overall positive experience.

The remarks noted in 38/73 surveys (52%) are grouped by topic in *Table 5* (see electronic *Annex*).

DISCUSSION

Few studies, either in adult or pediatric patients, have been found to be used in a comparison with our results. *Table 6* shows a summary of the results of this study compared to the bibliography.¹²⁻²⁴

Quality indicators are usually classified into structure, process, and result.²⁵ Based on such logic, the findings classified as FES (feasibility, effectiveness, and satisfaction) are result indicators of a consultation regarding an ethical issue. Quantifying the results of an ethical consultation is difficult; so much so that whether results or only structures and processes should be assessed during an ethical consultation is still a matter of debate.^{8,26,27} Therefore, it may be incorrect to assess a CEC based on feasibility, effectiveness, and satisfaction criteria. The characteristics mentioned here may not be considered CEC objectives; instead, its function is to provide adequate or good recommendations based on a solid and fair ethical reasoning.²²

If a recommendation is the most adequate one, feasibility, satisfaction, etc. may be of little importance. However, it is easy to imagine scenarios where the CEC may make correct recommendations from an ethical perspective, but that the treating team does not implement, not because the recommendation is wrong but because the team fails. Also, ethically perfect recommendations may not be satisfactory for the treating team. On the other side, a CEC may arrive to an ethically correct argument, but make the wrong recommendations if the treating team has not performed an accurate technical and medical assessment of diagnoses, therapeutic options, and prognostic probabilities.

Therefore, it is not enough to make correct recommendations, since a main objective of the CEC is that the correct decision happens in the patient. If this is not the case, the failure may still be attributed to the CEC in terms of its main functions, such as creating consensus, interceding, managing knowledge, and having an inquisitive behavior regarding clinical possibilities.

In the CEC-treating team dyad, whose purpose is to reach an agreement about the decision that

best respects the patient's and their family's values, in practice, "who is wrong" results insignificant. What really matters is that both parties should not overlook their shared objective and always seek ongoing improvement.

From another perspective, Mercurio² addresses the problem of quantifying the performance of a CEC by matching it to the "satisfaction of the treating team and/or the patient's family",¹⁵ an argument also supported by Delany and Hall.²⁸ We have already analyzed some of the weaknesses of equate satisfaction

with performance, in addition to those described by other authors.⁶ Another risk of looking to satisfy the treating team is that of turning the CEC into just one more instrument of the hospital, one that has the power of persuasion over the patient and their family, for something similar to the cultural imperialism described by DeMichelis.²⁹

Another effectiveness measure proposed for CECs is reducing both the length of stay in the intensive care unit (ICU) and life-sustaining treatments provided to patients who do not survive, addressed by Schneiderman et al. in

TABLE 4. Feasibility, effectiveness, and satisfaction

Feasibility							
Source	Variable	Not at all	Very little	Partially	Almost completely	Completely	
Survey	To what extent did the consultation with the CEC facilitate an adequate decision-making by the health care team?	2 (3%)	0 (0%)	11 (15%)	25 (34%)	35 (48%)	
Survey	To what extent did the consultation with the CEC facilitate the implementation of decisions?	1 (1%)	2 (3%)	16 (22%)	24 (33%)	30 (41%)	
Survey	To what extent were the CEC's recommendations, either verbal or written, made on time to make decisions with the patient?	3 (4%)	0 (0%)	7 (7%)	14 (14%)	49 (67%)	
MR	Consistent action/ recommendation	1 (2%)		8 (13%)		50 (85%)	
Effectiveness							
Source	Variable	Not at all	Very little	Partially	Almost completely	Completely	N
Survey	To what extent did the CEC's recommendation have a positive impact on the patient or their family?	9 (13%)	7 (10%)	23 (33%)	14 (20%)	17 (24%)	70
Survey	The consultation with the CEC worsened the situation.	66 (90%)	2 (3%)	3 (4%)	0 (0%)	2 (3%)	73
MR	Consistent actual/expected course	5 (9.0%)		3 (5.5%)		47 (85.5%)	75
Satisfaction							
Source	Variable	Not at all	Very little	Partially	Almost completely	Completely	N
Survey	To what extent did you agree with the recommendation?	0 (0%)	0 (0%)	4 (5%)	10 (14%)	59 (81%)	73
Survey	The time devoted to preparing and conducting the consultation with the CEC was justified by the outcome.	0 (0%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	11 (5%)	60 (82.2%)	73
Feasibility							
Source	Variable	Not at all	Very little	Partially	Almost completely	Completely	N
Survey	The consultation with the CEC was an overall positive experience.	0 (0%)	2 (3%)	1 (1%)	8 (11%)	62 (85%)	73

MR: medical record; CEC: clinical ethics committee.

TABLE 6. Comparison of results with other studies

	Pediatric ethics committees				Pediatric (single advisor or small group)					All or almost all adult patients						
	This study	Johnson 2015	Streuli 2014	Yen 1999	Thomas 2015	Helyer 2015	Opel 2009	Moeller 2012	Kalager 2011	Tapper 2010	La Puma 1988	La Puma 1992	Orr 1996	Swetz 2007		
No. of consultations	108	40		35	102		71	100		29		104				
No. of patients	106	43	80	35	95	64		98				104				
Age (years)	< 2 (42%)	14 (median)	< 1 (53%)	< 2 (60%)	1.4 (median)	< 1 (34%)	7 days-21 years	26-93		1 day-83 years	2 days-93 years	2-98	< 18 (18%, 10 patients)			
Male sex	58%	53%	56%	57%	49%	58%		47%			41%	32%	41%			
Patients in ICU	14%		61%		52%	49%	64%	55%		52%		19%				
Mortality	46%		75%	39%								38%				
Document included in MR	46%		56%						•77% written •0% in MR							
Incomplete transcription	18%								27%							
One meeting per case	68%		89%		87%											
Legal intervention or consultation with protection agencies	5%		7%													
Rate of response	69%			66%								80%	65%			
Reason for consultation = ATE ^a	43%	26%	44%	52%	76%	28%		30%	50%			53%				
No change in initial opinion	63%											79%				
Increased competence	80%											86%				
Clear legal questions	51%					44%										
1F. Timely	86%								86%			100%				
2F. Facilitated an adequate decision-making	82%												77%			

TABLE 6. (Continued)

	Pediatric ethics committees			Pediatric (single advisor or small group)			All or almost all adult patients							
	This study	Johnson 2015	Streuli 2014	Yen 1999	Thomas 2015	Hellyer 2015	Opel 2009	Moeller 2012	Kalager 2011	Tapper 2010	La Puma 1988	La Puma 1992	Orr 1996	Swetz 2007
3F. Facilitated an adequate decision implementation	74%													
4F. Consistent action/recommendation	85%													
1E. Impact on the family and/or patient	44%												57%	
2E. Worsened the situation	3%												4%	
3E. Consistent actual/expected course	85%													
1S. Agreement with the recommendation	95%													
2S. Time devoted	97%													
3S. Positive experience	96%			> 90%		90%						86%	96%	

References: Johnson 2015;¹² Streuli 2014;¹³ Yen 1999;¹⁴ Thomas 2015;¹⁵ Hellyer 2015;¹⁶ Opel 2009;¹⁷ Moeller 2012;¹⁸ Kalager 2011;¹⁹ Tapper 2010;²⁰ La Puma 1988;²¹ La Puma 1992;²² Orr 1996;²³ y Swetz 2007.²⁴

1F to 4F: results grouped as feasibility.

1E to 3E: results grouped as effectiveness.

1S to 3S: results grouped as satisfaction.

a Reason for consultation = ATE: proportion of cases for which adequacy of therapeutic effort was the primary reason for consultation. ICU: intensive care unit; MR: medical record; no.: number.

2 studies.^{30,31} This second outcome measure entails a suspected bias, sometimes referred to as the “self-fulfilling prophecy”. It is logical to believe that, if life sustaining care is reduced, survival in the ICU will also reduce. Therefore, based on these data only, it is not possible to conclude that such reduction would have been correct, excessive or insufficient.

Examples of self-fulfilling prophecies give substance to such objection and include both individual cases and systematic actions. Austin et al. described the case of a patient with an extremely poor prognosis, where the health care team and her family agreed to stop her vital support, a decision that was delayed only a few days to allow family members to arrive from a distant location. Such delay allowed the patient to fully recover and demonstrate that her prognosis had been mistaken.³² Green et al. described the systematic decision of extracorporeal membrane oxygenation weaning due to lung failure after 5-14 days in patients with similar clinical characteristics in whom it was later verified that would have been able to survive if support had been prolonged.³³ Becker et al., in their study of a prognostic model of intracranial hemorrhage, describe how the decision to withdraw the patient from vital support and a pessimistic attitude have a greater impact on decision-making than other objective factors, such as the extent of the hemorrhage or the Glasgow score.³⁴ Ferrand and Racine, in a recent study, analyzed the difficulties faced by the health care team to make decisions based on prognosis, which reinforces the need to keep a humble attitude and an open mind during discussions based on prognostic estimations.³⁵

In relation to taxonomy (feasibility, effectiveness, and satisfaction), it is not expected to be universally accepted because its use is clearly arguable. For example, feasibility items may be interpreted as corresponding to satisfaction (“the recommendations were made on time”) or effectiveness (“facilitated the implementation”, “consistency between actions and recommendations”). Like many other classifications, this is only an attempt to make the analysis of intricate and diffuse topics easier to understand.

Other limitations of this study are related to the methodology used. A large part of the information collected here was obtained from the answers of interviewed providers, which may be biased. Individually, interviewed people may bend their answers towards politeness due

to their desire, conscious or unconscious, to be liked or to be respectful with the hospital. On the contrary, the same answers may be affected by a negative bias. It is not possible to rule out or establish the tendency of such bias or on any other bias entailed by survey methods.

Unlike other investigations,^{15,24,36} this study addressed the patients’ and families’ experience through the opinion of the treating team. At no time was their experience addressed directly. Although it is always made clear that the CEC is available for any need stated by the family, both in the written recommendations and the meetings with the treating team, such request is seldom made. This is possibly because, since its origin, Hospital Garrahan’s CEC was established as an advisory body for the treating team and is the target of such efforts. In most cases, the treating team has a strong bond with the patient and their family, so the CEC’s interference in such physician-patient relationship may be seen as a disadvantage that could lead to adverse effects or dissatisfaction.^{15,37} When the treating team requests the CEC’s help to provide the family with feedback about the meeting, 1 to 3 CEC members channel such request.

Other methodologies have been described to assess the performance of individual advisors, small groups or committees regarding ethical consultations, such as analyzing the CEC structure or the consultation process.^{9,38} Structure assessments focus on components, certifications, and competences of CEC members. Other process analyses include, for example, the analysis of the written consultation report using a holistic instrument developed by Pearlman et al.,³⁹ or the checklists proposed by Flicker et al.⁴⁰

Considering the limitations and problems mentioned in this study and by other authors,^{6,11,12} we deem the results of this investigation relevant. These are the initial steps in our hospital towards the implementation of ongoing improvement tools for the strengthening of the CEC processes.

CONCLUSIONS

This study revealed high levels of satisfaction (> 95%) and moderate levels of feasibility (> 74%) and effectiveness (> 85%). Among health care providers, 80% stated that the consultation with the CEC increased their competence to approach difficult cases and 51%, that it helped to clear legal questions. However, only 44% considered that the consultation had a positive impact on the patient and their family. The study findings

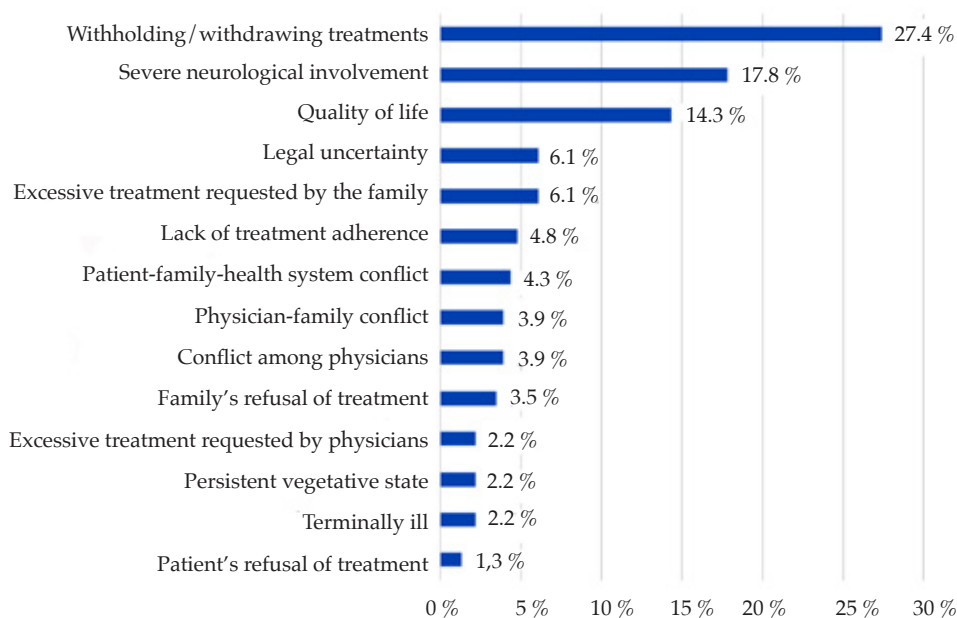
motivated improvements in the development of consultations with the CEC, especially in terms of documentation, communication during the consultation process, and reassessment of direct contact between parents and patients and the CEC. ■

REFERENCES

- Rivera Montero R. Comités hospitalarios de bioética. In: Sepúlveda JA. Bioética en pediatría. México, D.F.: Manual Moderno; 2014. Pág.13.
- Mercurio MR. Pediatric ethics committees. In: Miller G (ed). Pediatric Bioethics. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. Págs.87-110.
- Lo B. Behind closed doors. Promises and pitfalls of ethics committees. *N Engl J Med*. 1987; 317(1):46-50.
- Craig JM, May T. Evaluating the outcomes of ethics consultation. *J Clin Ethics*. 2006; 17(2):168-80.
- Williamson L. Empirical assessments of clinical ethics services: implications for clinical ethics committees. *Clin Ethics*. 2007; 2(4):187-92.
- Slowther AM, Hope T. Clinical ethics committees. *BMJ*. 2000; 321(7262):649-50.
- Au SS, Couillard P, des Ordon AR, Fiest KM, et al. Outcomes of Ethics Consultations in Adult ICUs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018; 46(5):799-808.
- Aulisio MP, Arnold RM, Youngner SJ. Health care ethics consultation: nature, goals, and competencies. A position paper from the Society for Health and Human Values-Society for Bioethics Consultation Task Force on Standards for Bioethics Consultation. *Ann Intern Med*. 2000; 133(1):59-69.
- University of Toronto Joint Centre for Bioethics. Evaluating Excellence in Bioethics: a value for investment project, 2010. In University of Toronto Joint Centre for Bioethics Review. 2011:67-104. [Accessed on: August 5th, 2021]. Available at: http://128.100.72.105/about/documents/FINAL_UofT_JCB_Review.pdf
- Williamson L, McLean S, Connell J. Clinical ethics committees in the United Kingdom: towards evaluation. *Med Law Int*. 2007; 8(3):221-38.
- Repenshek M. Continuous Quality Improvement Initiatives in Ethics: A Proposed Communication Tool. *Health Care Ethics USA*. 2012. Pages 2-12.
- Johnson LM, Church CL, Metzger M, Baker JN. Ethics consultation in pediatrics: long-term experience from a pediatric oncology center. *Am J Bioeth*. 2015; 15(5):3-17.
- Streuli JC, Staubli G, Pfändler-Poletti M, Baumann-Hölzle R, Ersch J. Five-year experience of clinical ethics consultations in a pediatric teaching hospital. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(5):629-36.
- Yen BM, Schneiderman LJ. Impact of pediatric ethics consultations on patients, families, social workers, and physicians. *J Perinatol*. 1999; 19(5):373-8.
- Thomas SM, Ford PJ, Weise KL, Worley S, Kodish E. Not just little adults: a review of 102 paediatric ethics consultations. *Acta Paediatr*. 2015; 104(5):529-34.
- Henriksen Hellyer J, Schiltz B, Moon W, Grafelman M, et al. Pediatric clinical ethics consultations at an academic medical center: does one size fit all? *Am J Bioeth*. 2015; 15(5):20-4.
- Opel DJ, Wilfond BS, Brownstein D, Diekema DS, Pearlman RA. Characterisation of organisational issues in paediatric clinical ethics consultation: a qualitative study. *J Med Ethics*. 2009; 35(8):477-82.
- Moeller JR, Albanese TH, Garchar K, Aultman JM, et al. Functions and outcomes of a clinical medical ethics committee: a review of 100 consults. *HEC Forum*. 2012; 24(2):99-114.
- Kalager G, Førde R, Pedersen R. Is the discussion of patient cases in clinical ethics-committees useful? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011; 131(2):118-21.
- Tapper EB, Vercler CJ, Cruze D, Sexson W. Ethics consultation at a large urban public teaching hospital. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(5):433-8.
- La Puma J, Stocking CB, Silverstein MD, DiMartini A, Siegler M. An ethics consultation service in a teaching hospital. Utilization and evaluation. *JAMA*. 1988; 260(6):808-11.
- La Puma J, Stocking CB, Darling CM, Siegler M. Community hospital ethics consultation: evaluation and comparison with a university hospital service. *Am J Med*. 1992; 92(4):346-51.
- Orr RD, Morton KR, deLeon DM, Fals JC. Evaluation of an ethics consultation service: patient and family perspective. *Am J Med*. 1996; 101(2):135-41.
- Swetz KM, Crowley ME, Hook C, Mueller PS. Report of 255 clinical ethics consultations and review of the literature. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(6):686-91.
- Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA*. 1988; 260(12):1743-8.
- Schildmann J, Nadolny S, Haltaufderheide J, Vollmann J, et al. Measuring Outcomes of Ethics Consultation: Empirical and Ethical Challenges. *Crit Care Med*. 2019; 47(1):e67-8.
- Au SS. The author replies. *Crit Care Med*. 2019; 47(1):e68.
- Delany C, Hall G. 'I just love these sessions'. Should physician satisfaction matter in clinical ethics consultations? *Clin Ethics*. 2012; 7(3):116-21.
- DeMichelis C. The Best Interests Standard as a Logic of Empire: Unpacking the Political Dimensions of Parental Refusal. *Am J Bioeth*. 2018; 18(8):83-5.
- Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD. Impact of ethics consultations in the intensive care setting: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2000; 28(12):3920-4.
- Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD, Dugan DO, et al. Effect of ethics consultations on nonbeneficial life-sustaining treatments in the intensive care setting: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(9):1166-72.
- Austin EB, Hobbs H, Crouse BA, Lobos AT. A case report of full recovery from severe cerebral edema secondary to acetaminophen-induced hepatotoxicity in a 13 year old girl. *BMC Pediatr*. 2018; 18(1):247.
- Green TP, Moler FW, Goodman DM. Probability of survival after prolonged extracorporeal membrane oxygenation in pediatric patients with acute respiratory failure. Extracorporeal Life Support Organization. *Crit Care Med*. 1995; 23(6):1132-9.
- Becker KJ, Baxter AB, Cohen WA, Bybee HM, et al. Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology*. 2001; 56(6):766-72.
- Ferrand A, Racine E. Can Clinicians Be Objective? Inherent Challenges in Using Decision-Making Tools in Cases of Entrenched Disagreements. *Am J Bioeth*. 2018; 18(8):80-2.
- McClung JA, Kamer RS, DeLuca M, Barber HJ. Evaluation of a medical ethics consultation service: opinions of patients and health care providers. *Am J Med*. 1996; 100(4):456-60.
- Matheny Antommara AH. Intensified Conflict Instead of Closure: Clinical Ethics Consultants' Recommendations' Potential to Exacerbate Ethical Conflicts. *Am J Bioeth*. 2015; 15(1):52-4.
- Larcher V, Slowther AM, Watson AR, UK Clinical Ethics Network. Core competencies for clinical ethics committees. *Clin Med (Lond)*. 2010; 10(1):30-3.
- Pearlman RA, Foglia MB, Fox E, Cohen JH, et al. Ethics Consultation Quality Assessment Tool: A Novel Method for Assessing the Quality of Ethics Case Consultations Based on Written Records. *Am J Bioeth*. 2016; 16(3):3-14.
- Flicker LS, Rose SL, Eves MM, Flamm AL, et al. Developing and testing a checklist to enhance quality in clinical ethics consultation. *J Clin Ethics*. 2014; 25(4):281-90.

ANNEX

FIGURE 3. Grouped primary and secondary reasons



One or more reasons per case. Total = 230 reasons in 108 cases.

TABLE 2. Specialties participating in consultations

Specialty	n	%	Specialty	n	%
1. Mental health	34	11.4	19. Traumatology and orthopedics	5	1.7
2. Palliative care	32	10.7	20. Neonatology	5	1.7
3. Neurology	32	10.7	21. Bioethics	5	1.7
4. Social services	20	6.7	22. Cardiovascular surgery	3	1
5. Cardiology	16	5.4	23. Plastic surgery and burn care	3	1
6. Hematology and oncology	16	5.4	24. Dermatology	3	1
7. Neurosurgery	15	5	25. Inborn errors of metabolism	3	1
8. Nephrology	13	4.3	26. Spinal disease	3	1
9. Genetics	12	4	27. Intensive care	3	1
10. Gastroenterology	8	2.7	28. Bone marrow transplant	3	1
11. Pulmonology	8	2.7	29. Radiology and interventional radiology	3	1
12. Pediatrics	8	2.7	30. Interdisciplinary clinics	2	0.7
13. General surgery	7	2.3	31. Respiratory endoscopy	2	0.7
14. Hepatology	6	2	32. Hemotherapy	2	0.7
15. Growth and development	5	1.7	33. Infectious diseases	2	0.7
16. Endocrinology	5	1.7	34. Adolescence	2	0.7
17. Nutrition	5	1.7	35. Urology	1	0.3
18. Ophthalmology	5	1.7	36. Imaging tests	1	0.3
Total			298	100	

n: number.

TABLE 3. Professional specialty and area of expertise* of interviewed providers

Specialty and area of expertise	n	%	Specialty and area of expertise	n	%
Clinical pediatrics	22	30.14	Palliative care	3	4.11
General medicine	13	17.81	Neurology	3	4.11
Hospitalization	6	8.22	Neuromuscular disease	2	2.74
Emergency care	2	2.74	Epilepsy	1	1.37
Complex chronic conditions	1	1.37	Growth and development	2	2.74
Intensive care	13	17.81	Liver transplantation	2	2.74
General intensive care	12	16.44	Ophthalmology	2	2.74
Immunocompromised patients	1	1.37	Inborn errors of metabolism	2	2.74
Nephrology	7	9.59	Social services	1	1.37
Nephrology	4	5.48	Burn unit	1	1.37
Renal transplantation	3	4.11	Neonatology	1	1.37
Hematology and oncology	7	9.59	Radiology	1	1.37
Non-malignant hematology	1	1.37	Interventional radiology	1	1.37
Oncology	6	8.22	Physical therapy	1	1.37
Mental Health	5	6.85	Pediatric physical therapy	1	1.37
Psychology	2	2.74			
Psychiatry	2	2.74			
Oncology	1	1.37			
Overall total				73	100

n: number.

*Area of expertise referred by the interviewed provider.

TABLE 5. Remarks grouped by topic

Topic	n	%
Positive assessment of activity	10	13.7
Greater visibility of recommendations in medical records	7	9.6
Only verbal recommendations; written recommendations were delayed or were never received	3	4.1
Dissatisfaction with the CEC	3	4.1
Wished to follow-up on the case	2	2.7
More efficient recommendations	2	2.7
Proposed the CEC as an educational activity for young physicians and residents	2	2.7
Did not believe it was an unbiased recommendation	1	1.4
Complaint that the CEC's response is about how and not what	1	1.4
More objectivity. "The use of images during the presentation reduces the case objectivity. It causes a higher impact on those who are not familiar with the patient and there is a big difference between those who know them and those who don't".	1	1.4
More subjectivity. "I would suggest that the patient should be seen before making decisions to prevent patient depersonalization. The CEC should meet them, know the patient and the treating team".	1	1.4
Greater involvement of the CEC in decision communication	1	1.4
Felt overlooked by a CEC member	1	1.4

CEC: clinical ethics committee; n.: number.

Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"
Study about the results of the CEC's recommendations

2018
Case no.

Sex: _____ **Age:** _____ **Professional experience:** _____

Main specialty: _____

Area of expertise: _____

Select the reason(s) for consultation with the clinical ethics committee (CEC)

(You may select several options; write "1" next to the main reason.)

- | | |
|---|--|
| ☐ Withholding/withdrawing treatments | ☐ Excessive treatment requested by physicians |
| ☐ Legal uncertainty (reporting duty, risk for malpractice, etc.) | ☐ Excessive treatment requested by the family |
| ☐ Lack of treatment adherence | ☐ Family's refusal of treatment |
| ☐ Quality of life | ☐ Patient's refusal of treatment |
| ☐ Terminally ill (life expectancy < 6 months) | ☐ Conflict among team physicians |
| ☐ Severe neurological involvement | ☐ Health care team-family conflict |
| ☐ Persistent vegetative state | ☐ Patient-family-health system conflict (hospital, group health plan funded by a labor union, HMO plan, etc.) |
| | ☐ Other/s (write your remarks on the back) |

Mark with an "X" the option that best suits your opinion.

1. Not at all, 2. Very little, 3. Partially, 4. Almost completely, 5. Completely	1	2	3	4	5
To what extent did you agree with the recommendation?					
To what extent did the consultation with the CEC facilitate an adequate decision-making by the health care team?					
To what extent did the consultation with the CEC facilitate the implementation of decisions?					
To what extent were the CEC's recommendations, either verbal or written, made on time to make decisions with the patient?					
To what extent did the consultation with the CEC change your opinion about the case?					
To what extent did the CEC's recommendation have a positive impact on the patient or their family?					

1. Strongly disagree, 2. Disagree, 3. Neither agree nor disagree, 4. Agree, 5. Strongly agree	1	2	3	4	5
The time devoted to preparing and conducting the consultation with the CEC was justified by the outcome.					
The consultation with the CEC worsened the situation.					
The consultation with the CEC was an overall positive experience.					
The consultation with the CEC helped to clear legal questions.					
The consultation with the CEC increased your competence to approach difficult cases.					

Write your remarks on the back.

Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"
Study about the results of the CEC's recommendations

2018
Case no.

Remarks:

Operationalization of variables collected in the record book

Variable	Type	Operational definition
Initial date of submission	Discrete quantitative	Date registered in CEC minute book
Reason for submission	Nominal categorical	Explicit/implicit
Diagnostic categorical	Nominal categorical	Specialty that initiated the consultation
Other relevant specialties	Nominal categorical	Present during patient visit
Categorization of source of ethical issue or problem with decision-making	Nominal categorical	List of options and free text
Number of CEC meetings	Discrete quantitative	Count in CEC minute book
Case for urgent resolution?	Nominal dichotomous categorical	Case for which a decision is requested necessary in a fixed time limit, less than 7 days: Yes/no
Legal intervention?	Nominal dichotomous categorical	Do the measures included in the report suggest a legal intervention?: Yes/no
Intervention by other external agency for the protection of the rights of children and adolescents?	Nominal dichotomous categorical	Do the measures included in the report suggest an intervention by other external agency for the protection of the rights of children and adolescents?: Yes/no

Operationalization of variables collected in the medical record

Variable	Type	Operational definition
Does it include the recommendation document?	Nominal dichotomous categorical	Yes/no
If the recommendation document is not included, was it transcribed into the clinical course sheet?	Nominal dichotomous categorical	Yes/no
Transcription	Nominal dichotomous categorical	Total/partial
Course	Nominal categorical	Live/dead/unknown
Date of consultation with the CEC	Discrete quantitative	Date as per medical record
Date of latest entry in the medical record	Discrete quantitative	Date of latest description of course in the medical record
Follow-up duration	Continuous quantitative	Date of latest entry – date of consultation
Date of death	Discrete quantitative	Date as per medical record
Survival time	Continuous quantitative	Date of death and date of consultation
Consistent action/ recommendation	Ordinal categorical	The actions recorded in the medical record show that the recommendation was followed Likert scale*
Consistent actual/expected course	Ordinal categorical	The patient course is consistent with that presumed in the recommendation document Likert scale*

*Descriptors 1 to 3: Not at all, partially, completely.

Which were the primary reasons for consultation with the CEC? (More than 1 category may be applied to each case.)

The interviewed provider will have the same options described under “Categorization of source of ethical issue or problem with decision-making” plus an empty field to specify and describe other reasons not provided in the examples.

The following variables will receive a subjective qualification by the interviewed provider in response to the statement “In your opinion...” using a 5-point Likert scale with the following descriptors, as applicable:

1) Strongly disagree, 2) disagree, 3) neither agree nor disagree, 4) agree, 5) strongly agree.

1) Not at all, 2) very little, 3) partially, 4) almost completely, 5) completely.

Operationalization of variables collected in the interviews

Variable	Type	Operational definition
Sex	Nominal dichotomous categorical	Male / female
Age	Discrete quantitative	Years
Professional experience	Discrete quantitative	Years
Main specialty	Nominal categorical	Pediatrics or subspecialty
Area of expertise	Nominal categorical	In relation to pediatrics or subspecialty
Primary reasons for consultation	Nominal categorical	Multiple selection of 1 or more options, indicating primary reason + optional free text
Time devoted	Ordinal categorical	"The time devoted to preparing and conducting the consultation with the CEC was justified by the outcome". Likert scale*
Timely	Ordinal categorical	"The CEC's opinion / recommendations, either verbal or written, were made on time to make decisions with the patient". Likert scale#
Agreement with the recommendation	Ordinal categorical	"Agreement with the recommendation". Likert scale#
Facilitated an adequate decision-making	Ordinal categorical	"The consultation with the CEC facilitated an adequate decision-making by the health care team". Likert scale#
Facilitated an adequate decision implementation	Ordinal categorical	"The consultation with the CEC facilitated an adequate decision implementation by the health care team (either decisions made prior to the consultation with the CEC or decisions that were or were not consistent with those suggested by the CEC)". Likert scale*
It changed their opinions	Ordinal categorical	"Extent to which the consultation with the CEC changed your opinion about the case". Likert scale*
It worsened the situation	Ordinal categorical	"The consultation with the CEC worsened the situation". Likert scale*
Positive experience	Ordinal categorical	"The consultation with the CEC was an overall positive experience". Likert scale#
Legal questions	Ordinal categorical	"The consultation with the CEC helped to clear legal questions". Likert scale*
Competence	Ordinal categorical	"The consultation with the CEC increased your competence to approach difficult cases". Likert scale*

CEC: clinical ethics committee.

#Descriptors 1 to 5: 1) Strongly disagree, 2) disagree, 3) neither agree nor disagree, 4) agree, 5) strongly agree.

*Descriptors 1 to 5: 1) Not at all, 2) very little, 3) partially, 4) almost completely, 5) completely.

For analysis purposes, the answers in the ends of the Likert scale were categorized into positive and negative and the answers in the central category, into partial.

Conductas adolescentes durante el aislamiento social, preventivo y obligatorio en Argentina en el año 2020

Adolescent behaviors during the preventive and mandatory social isolation in Argentina in 2020

M. de los Ángeles Mauriño^a , Alfredo Eymann^a , Noelia Santarsieri^a ,
Sara Vainman^a , Mariana Krauss^a , Cristina Catsicaris^a , Valeria Mulli^a 

RESUMEN

Introducción. En marzo de 2020 comenzó en Argentina el aislamiento social, preventivo y obligatorio (ASPO) debido a la pandemia por COVID-19.

Objetivo. Explorar las conductas y hábitos de la población adolescente durante el ASPO y su grado de acatamiento.

Población y métodos. Estudio cualicuantitativo de corte transversal en adolescentes de Argentina entre 12 y 20 años. Se envió un cuestionario semiestructurado anónimo durante las semanas epidemiológicas 34 a 36.

Resultados. Se analizaron 1535 cuestionarios. La edad promedio fue 16 años, el 72 % de sexo femenino. El incumplimiento del ASPO durante los primeros 3 meses fue del 27 % frente al 59 % durante el último mes. El 73 % refirió un clima familiar bueno a excelente y el 87 % realizó actividades educativas. El tiempo promedio de pantallas sin fines educativos fue de 6,8 horas por día.

El 70 % manifestó que no consumió drogas durante el último mes. Describieron como aspectos positivos: afianzar vínculos familiares (34 %) y descubrir o retomar actividades (20 %); y como negativos: malestares emocionales (23 %) y no ver a la familia o a los amigos (21 %).

Conclusiones. La mayoría de los adolescentes mantuvo actividades educativas, estuvo un elevado tiempo en pantallas sin fines educativos y refirió un bajo consumo de drogas. El cumplimiento del ASPO fue decreciendo a lo largo del tiempo. Los principales aspectos positivos fueron afianzar vínculos familiares y descubrir o retomar actividades, y los negativos, malestares emocionales y no poder ver a la familia o a los amigos.

Palabras clave: adolescencia, hábitos, familia, escolaridad, COVID-19.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.39>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.39>

a. Sección de Adolescencia, Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Alfredo Eymann:
alfredo.eymann@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 31-5-2021
Aceptado: 26-8-2021

INTRODUCCIÓN

El adolescente, como sujeto social, participa de un mundo de relaciones primarias y secundarias que lo contienen, afectan y transforman. Durante la adolescencia, los seres humanos experimentamos una serie de cambios físicos, psicológicos y sociales, conocidos como crisis de la adolescencia, una crisis vital y normativa. Cualquier otra crisis que aparezca en ese momento afectará la búsqueda de independencia y de interacción social característica de esta etapa.¹

A partir de marzo de 2020, en Argentina entró en vigencia el aislamiento social, preventivo y obligatorio (ASPO) debido a la pandemia por COVID-19. La Organización Mundial de la Salud recomendó la realización de estudios que evalúen el impacto psicológico del aislamiento y exploren los efectos sobre la salud mental.²⁻⁴

El ASPO generó en la población adolescente un abrupto cambio de rutinas, desde una convivencia familiar a tiempo completo hasta la virtualización de la educación, actividades y vínculos.^{5,6} El estudio de Bazan realizado en adolescentes argentinos en abril de 2020 mostró que el 63 % de los adolescentes vio afectada su salud física, mental y social. Sus malestares fueron sentimientos de angustia, ansiedad, tristeza y frustración por la modificación de sus rutinas y espacios de socialización.⁷ Asimismo, otro estudio mostró que, para los adolescentes españoles, discontinuar

Cómo citar: Mauriño MA, Eymann A, Santarsieri N, Vainman S, et al. Conductas adolescentes durante el aislamiento social, preventivo y obligatorio en Argentina en el año 2020. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):39-45.

las tareas escolares tuvo un impacto psicológico negativo, aunque la permanencia en sus hogares ofreció una oportunidad para fortalecer vínculos familiares.⁸ Al igual que en el estudio de Etchevers, se describe que las personas más jóvenes tienen más síntomas psicológicos que las personas mayores.²

El objetivo fue explorar las conductas y hábitos de los adolescentes durante el ASPO y el grado de acatamiento durante el año 2020.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio cualicuantitativo de corte transversal. La población fueron adolescentes que viven en Argentina de 12 a 20 años. Se estimó que hay aproximadamente 5600000 adolescentes en esa franja etaria. El muestreo fue no probabilístico e intencional y se realizó con la estrategia de bola de nieve a través de referentes de adolescentes (médicos pediatras y de adolescentes) y redes sociales (Facebook® e Instagram®). Se realizó una invitación a participar de un cuestionario anónimo y voluntario por la herramienta Google Form® durante las semanas epidemiológicas 34 a 36 de 2020 (del 16 de agosto al 5 de septiembre). Se consideró como consentimiento la voluntad de responder el cuestionario (ver *Anexo* en formato electrónico).

Se diseñó un cuestionario semiestructurado con preguntas cerradas y abiertas, cuya validez de contenido se realizó a partir de la revisión de bibliografía efectuada por un comité de expertos en adolescencia integrado por tres profesionales médicos. Se llevó a cabo una prueba de validez aparente en un grupo de 7 adolescentes y se realizaron ajustes. No se hicieron pruebas de confiabilidad.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo (femenino, masculino, otro), fase de la cuarentena, nivel educativo, convivientes adultos (mayores de 20 años) y niños, disponibilidad de un espacio personal en domicilio, promedio de horas de sueño, comidas realizadas por día (desayuno, almuerzo, merienda y cena), escolaridad y propuesta educativa institucional, promedio de horas de pantallas de esparcimiento por día (teléfono celular, computadora y consola de juego, entre otras), clima familiar (malo, regular, bueno, muy bueno y excelente), persona elegida para compartir sentimientos (nadie, amigas y amigos, madre, padre, otro familiar adulto, pareja afectiva, novia, novio, docentes, y otros), incumplimiento del aislamiento entre los períodos del 20 de marzo al 20 de junio y del 5 de agosto al 5 de septiembre, consumo de drogas

(alcohol, tabaco, marihuana, otras), contacto con profesional de salud (consulta presencial, teleconsulta, telefónico, correo electrónico), conducta sexual (sin deseo sexual, masturbación, comunicación con pareja afectiva o novia/o, plataformas para encuentros, incumplimiento de cuarentena para encuentros). Se indagaron dos aspectos positivos y dos negativos de la cuarentena en forma de texto libre.

Se definieron regiones integradas: provincia de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Centro (Córdoba, Santa Fe y Entre Ríos), Nuevo Cuyo (Mendoza, San Juan y San Luis), Norte Grande (Tucumán, Salta, Misiones, Chaco, Corrientes, Santiago del Estero, Jujuy, Formosa, Catamarca y La Rioja) y Patagonia (Río Negro, Neuquén, Chubut, La Pampa, Santa Cruz y Tierra del Fuego).

Las variables continuas se expresaron en media y desviación estándar; y las variables categóricas, en frecuencias absolutas, relativas e intervalos de confianza 95 %. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado y un valor de *p* menor a 0,05 se consideró significativo.

Las variables cualitativas se agruparon en categorías a través de la lectura iterativa de los *verbatim* y la triangulación entre tres profesionales de la salud expertos en adolescencia y la bibliografía.

El estudio fue aprobado por el Comité de Estudios y Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires (número 5670).

RESULTADOS

Respondieron el cuestionario 1727 personas, se excluyeron 41 por estar fuera del rango etario, 11 por corresponder a adolescentes que vivían en otro país y 140 por estar duplicados. Se analizaron 1535 cuestionarios.

La edad promedio fue 16 años y el 72 % fue de sexo femenino. En la *Tabla 1* se describe el nivel de estudios y el número de adultos y menores convivientes.

Respondieron adolescentes de todas las provincias del país; el 65 % correspondió a la provincia de Buenos Aires y a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Casi la mitad desconocía en qué fase del ASPO se encontraba su localidad (*Tabla 2*).

El 27 % incumplió la cuarentena sin motivo justificado según las normas de cada distrito en los primeros tres meses del ASPO y el 59 % durante el último mes.

El 26 % refirió que el clima familiar durante la

cuarentena fue malo o regular y el resto, de bueno a excelente. El clima familiar (bueno a excelente vs. regular y malo) no estuvo relacionado con el número ni el tipo de convivientes ($p = 0,07$).

En cuanto a las comidas diarias, el 60 % desayunaba y solo el 18 % compartía el desayuno con personas adultas. Además, el 89 % almorzaba, el 73 % merendaba y el 89 % cenaba. Por otro lado, manifestaron dormir un promedio de $8,1 \pm 1,6$ horas diarias.

El 87 % realizó actividades propuestas por instituciones educativas, al 8 % no le propusieron

ninguna actividad y el 5 % no participó del sistema educativo. El 88 % refirió que dispuso de algún espacio privado en su domicilio. El tiempo promedio destinado a pantallas sin fines educativos por día fue de $6,8 \pm 3,8$ horas.

La mayoría de los adolescentes eligieron a sus amigos para compartir sentimientos (67,9 %) y luego a su madre (34,8 %).

El 70 % manifestó que no consumió drogas legales ni ilegales durante el mes previo a la encuesta. Del resto, el 26 % consumió alcohol, el 9 % marihuana, el 9 % tabaco y el 2 % otras

TABLA 1. Características demográficas de los adolescentes ($n = 1535$)

Edad (años)	media, DE	16	2,2	IC95 %
		n	%	
Sexo	Femenino	1111	72,4	0,70-0,74
	Masculino	417	27,1	0,25-0,29
	Otro	7	0,5	0,002-0,009
Nivel de estudios	Sin estudios	3	0,2	0,004-0,014
	Primaria en curso o completa	50	3,2	0,10-0,13
	Secundaria en curso o completa	1051	68,6	0,53-0,58
	Terciario o universitario en curso	431	28	0,23-0,30
Adultos convivientes	Ninguno	13	0,8	0,002-0,009
	1	184	12	0,1-0,13
	2	857	55,9	0,53-0,58
	Más de 2	481	31,3	0,24-0,33
Niños convivientes	Ninguno	494	32,2	0,29-0,34
	1	597	38,9	0,36-0,41
	2	329	21,4	0,19-0,23
	Más de 2	115	7,5	0,05-0,08

DE: desviación estándar; IC95 %: intervalo de confianza del 95 %.

TABLA 2. Regiones integradas del país y conocimiento de las fases de la cuarentena en las semanas epidemiológicas 34 a 36 ($n = 1535$)

Regiones	n	%
CABA	364	23,8
Provincia de Buenos Aires	643	41,8
Norte Grande	225	14,6
Centro	123	8
Nuevo Cuyo	112	7,3
Patagonia	68	4,4
Fases de la cuarentena		
Desconoce	666	43,4
1	146	9,1
2	90	5,9
3	250	16,3
4	145	9,5
5	238	15,5

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Centro: Córdoba, Santa Fe y Entre Ríos; Nuevo Cuyo: Mendoza, San Juan y San Luis; Norte Grande: Tucumán, Salta, Misiones, Chaco, Corrientes, Santiago del Estero, Jujuy, Formosa, Catamarca y La Rioja; Patagonia: Río Negro, Neuquén, Chubut, La Pampa, Santa Cruz y Tierra del Fuego.

drogas. Afirmaron haber consumido drogas en menor medida que antes del ASPO: alcohol (17 %), marihuana (4 %), tabaco (4 %) y otras drogas (1 %). Se observó que a mayor edad mayor consumo de drogas (Tabla 3).

En la Tabla 4 se describen las conductas sexuales de adolescentes durante la cuarentena discriminadas por edad. El 45 % refirió no haber tenido deseo sexual.

El 38 % mencionó haber tenido contacto con el sistema de salud: el 26 % a través de consultas presenciales, el 11 % mediante teleconsulta, el 9 % por vía telefónica y el 2 % por correo electrónico.

El análisis cualitativo de los aspectos positivos permitió identificar 7 categorías: afianzar vínculos familiares y autoestima; descubrir o retomar actividades; fortalecer vínculos con amistades y pareja; incorporar hábitos saludables; mejorar el rendimiento académico; nada positivo y adquirir cosas materiales (Tabla 5).

El análisis cualitativo de los aspectos negativos permitió identificar 8 categorías: malestares emocionales, no ver a la familia, amistades y pareja; conflictos familiares por la convivencia; pérdida de los espacios educativos, vínculos y oportunidades de aprendizaje; nada negativo; enfermedad y muerte de seres queridos en soledad; interrupción de proyectos; malestares físicos y aumento de peso (Tabla 6).

DISCUSIÓN

En este estudio realizado a los 5 meses de comenzado el ASPO, la mayoría de los adolescentes mantuvo las actividades educativas, estuvo un elevado tiempo en pantallas sin fines educativos y refirió un bajo consumo de drogas. Los principales aspectos positivos fueron afianzar vínculos familiares y descubrir o retomar actividades, y los negativos, malestares emocionales y no poder ver a la familia o a los amigos.

TABLA 3. Consumo de drogas de los adolescentes durante el aislamiento social, preventivo y obligatorio (n = 1535)

Consumo	Total		12-14 años		15-17 años		18-20 años	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Alcohol								
Menos	259	16,9	4	1,3	100	16,3	155	25
Igual	70	4,6	2	0,7	18	2,9	50	8
Más	69	4,5	3	1	15	2,4	51	8,2
Tabaco								
Menos	72	4,7	2	0,7	21	3,4	49	7,9
Igual	30	1,9	2	0,7	7	1,1	21	3,4
Más	38	2,5	2	0,7	10	1,6	26	4,2
Marihuana								
Menos	70	4,6	2	0,7	22	3,6	46	7,4
Igual	31	2	2	0,7	8	1,3	21	3,4
Más	44	2,9	2	0,7	16	2,6	26	4,2
Otras drogas								
Menos	23	1,5	3	1	5	0,8	15	2,4
Igual	8	0,5	3	1	1	0,1	4	0,6
Más	9	0,6	2	0,7	5	0,8	2	0,3

TABLA 4. Conducta sexual de los adolescentes durante el aislamiento social, preventivo y obligatorio (n = 1535)

	Total		12-14 años		15-17 años		18-20 años	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sin deseo sexual	696	45,3	232	76,3	292	47,7	172	27,8
Masturbación	658	42,9	75	24,6	260	42,5	323	52,2
Convivencia con pareja afectiva/novia/o	66	4,3	3	1	16	2,6	47	7,6
Comunicación con pareja afectiva/novia/o	207	13,5	9	3	70	11,4	128	20,7
Comunicación a través de plataformas para encuentros	33	2,1	5	1,6	12	2	16	2,6
Romper la cuarentena para encuentros sexuales	146	9,5	4	1,3	34	5,6	108	17,5

La mayoría de las respuestas fueron de mujeres, este es un hallazgo frecuente ya que ellas suelen estar más atentas a los cuidados de la salud y a realizar mayor número de consultas.⁷

El cumplimiento inicial del ASPO durante los meses de marzo, abril y mayo del 2020 disminuyó casi a la mitad durante agosto. Esta conducta fue entendible porque el contacto social entre pares es muy relevante en este grupo poblacional.

En nuestro estudio, la mayoría eligió compartir sus sentimientos con amigas/os y en

segundo término con la madre. El estudio de Martínez Muñoz destacó que los menores de 13 años se mostraron más dispuestos a hablar con los padres que aquellos adolescentes mayores, pero la mayoría refirió que pueden hablar con ellos si lo necesitan.⁸ Bazan publicó, que un tercio de los adolescentes consideran que en el hogar no disponen de nadie para compartir sus sentimientos; la madre fue elegida en segundo término como referente para ese fin.⁷

TABLA 5. Aspectos positivos del aislamiento social, preventivo y obligatorio para los adolescentes

Aspecto	n	%	Expresión referida
1. Afiancé vínculos familiares y autoestima.	536	34,3	"Divertirme con mi mamá", "Pasar más tiempo con mi vieja es lo mejor de esta cuarentena", "Aprendí a quererme como soy".
2. Descubrí o retomé actividades (leer, cocinar, pintar, emprendimiento, etc.).	321	20,5	"Volví a leer por placer", "Encontré cosas que me gustan hacer que antes no lo sabía por no tener tiempo para hacerlas", "Aprendí a tocar un instrumento y me conecté mucho con la música".
3. Fortalecí vínculos con amigos y pareja.	237	15,1	"Conocí y me amigué con mucha gente mediante las redes", "Mejoré relaciones de amistad, la virtualidad nos acercó".
4. Incorporé hábitos saludables (ejercicio, alimentación, sueño, descanso, etc.).	227	14,5	"Como mucho más saludable y hago ejercicio", "Pude arreglar mi bicicleta para hacer ejercicios".
5. Mejoré el rendimiento académico.	192	12,2	"Pude cursar y aprobar seis materias del profesorado y eso me animó a inscribirme en otra carrera", "Aprobé mis primeros finales".
6. Nada positivo	165	10,5	"No me pasó nada bueno".
7. Adquirí cosas materiales	77	4,9	"Me compré mil cosas en Mercado Libre y eso me hizo feliz", "Me compré luces de colores y remodelé mi cuarto".

TABLA 6. Aspectos negativos del aislamiento social, preventivo y obligatorio para los adolescentes

Aspecto	n	%	Expresión referida
1. Malestares emocionales.	355	22,7	"Desesperación, ganas de llorar todo el tiempo", "Perdí un año de mi adolescencia, me deprimí", "No encuentro nada donde lo pase bien realmente".
2. No ver a la familia, amigos y pareja.	334	21	"Extrañar tanto al borde de partirme al medio", "Extrañar tanto a alguien que lloro desconsoladamente", "No poder visitar a mis abuelos".
3. Conflictos familiares por la convivencia.	246	15,7	"Mi familia es todo lo malo", "Descubrí que mis papás piensan muchas cosas malas de mí", "No tener lugar para mí sola, no me banco más a mi hermana".
4. Pérdida de los espacios educativos, vínculos y oportunidades de aprendizaje.	217	13,9	"Perdí la experiencia de sexto año", "Mi cerebro no entiende que no está de vacaciones", "Me siento muy estresada por la facultad, me cuesta mucho la modalidad virtual".
5. Nada negativo.	208	13,3	"No me pasó nada malo, no me disgusta la cuarentena".
6. Enfermedad y muerte de seres queridos en soledad.	152	9,7	"Perder a dos amigos y no poder despedirlos", "Falleció mi abuelo y mi abuela está sola y triste".
7. Interrupción de proyectos (deporte, fiesta, mudanza, etc.).	144	9,2	"Cumplí 15 años y no pude festejarlo", "No tener ninguna de las cosas de egresados, ni viaje, ni fiesta, ni nada".
8. Malestares físicos y aumento de peso.	123	7,8	"Mucho dolor en la espalda por estar sentada todo el día", "Se me cayó mucho el cabello por el estrés", "Engordé".

La población adolescente podría plantear conflictos de convivencia debido a la extensión del ASPO. Sin embargo, el clima familiar fue malo o regular solamente en un cuarto de los encuestados y no tuvo relación con la cantidad de convivientes en el hogar, similar a lo informado en el estudio de Bazán.⁷

La mayoría de los adolescentes de nuestro estudio realizaron actividades educativas. Estos resultados son similares al estudio de Bazán, que informó que los adolescentes tuvieron un espacio de privacidad, conexión a internet y dispositivos para sostener la educación a distancia. Muchos países han diseñado diferentes estrategias para mantener los aprendizajes.⁹ Sin embargo, en una encuesta se ha señalado que aun cuando el 91 % manifiesta que tuvo actividades escolares, un 31 % no tuvo una devolución por parte de docentes y un 23 % no tuvo contacto con ellos.¹⁰ Por último, existe consenso en que la no concurrencia a las escuelas afecta el desarrollo de habilidades sociales, educativas y emocionales.¹¹

El entretenimiento y la comunicación con los pares solamente se pudieron realizar a través de pantallas, lo cual podría explicar el elevado uso de pantallas sin fines educativos. La encuesta de consumos culturales de Argentina informó que el 80 % de los argentinos usa internet, el 63 % dispone de conexión domiciliaria, el 90 % tiene teléfono celular y el 75 % lo utiliza como una terminal multifunción para escuchar música, ver películas y series, leer y jugar videojuegos.¹²

Asimismo, Vijil señaló que el 91 % de los estudiantes del mundo no asistieron a la escuela y las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) fueron medios indispensables de aprendizaje, comunicación, esparcimiento y garantía de los derechos. También se pudo reafirmar que lo perjudicial no son los dispositivos, sino el uso inadecuado que algunas personas hacen de ellos.¹³

Varios estudios demostraron que la modificación de las rutinas favoreció hábitos tales como sedentarismo, dietas poco saludables, patrones de sueño irregulares o mayor uso de pantallas.¹³ Es conocido que, en Argentina, el 17 % de los adolescentes entre 10 y 19 años tienen exceso de peso¹⁴ y este problema se ha incrementado durante la pandemia. El estudio de Kang refirió que los adolescentes chinos aumentaron la inactividad física del 21 % al 65 % y el tiempo de pantallas a 30 horas por semana. Organizaciones de salud han señalado que los retos y oportunidades durante la pandemia son generar una rutina para los hábitos, el aprendizaje y la recreación.¹⁵

Es interesante el bajo consumo de drogas referido y la mayoría de los que consumieron, lo hicieron en menor medida que lo habitual.

Estos resultados contrastan con el informe de la Sedronar, que indica que el consumo de sustancias ilícitas y el abuso de alcohol aumentaron en la población de entre 12 y 17 años.¹⁶ La falta del encuentro entre pares podría haber sido determinante para limitar el consumo de drogas. El estudio de Tara en adolescentes canadienses mostró que disminuyó el consumo de la mayoría de las drogas.¹⁷

Los adolescentes de nuestro estudio manifestaron falta de deseo sexual y, en adolescentes mayores, un aumento de prácticas autoeróticas. El estudio de Nebot-García en adolescentes españoles mostró que el 82 % se masturbó, el 33 % tuvo actividades sexuales en línea y el 10 % mantuvo algún tipo de relación sexual presencial.¹⁸

Un cuarto de los adolescentes refirió haber tenido consultas médicas presenciales por algún problema de salud. Se han publicado retrasos en consultas programadas y en la vacunación en pediatría durante la pandemia.¹⁹ El estudio de Schnaiderman mostró que el 30 % de los padres no llevó a su hijo al médico debido a los temores por la pandemia.²⁰

Los adolescentes de nuestro estudio rescataron varios aspectos positivos del ASPO, tales como afianzar vínculos familiares y con amigos, incorporar hábitos saludables, retomar o descubrir actividades, entre otros. El estudio de Sánchez Boris afirmó que en los adolescentes cubanos se observó el aprendizaje de nuevos conocimientos, habilidades y transmisión de mensajes positivos a pares y a la población en general, en la consolidación de lazos familiares y de amistad.¹³ Asimismo, un estudio en adolescentes polacos mostró un aumento en la elección de alimentos saludables y la importancia en el control del peso.²¹

Entre los aspectos negativos, describieron: malestar emocional, conflictos familiares, no poder ver a familiares y amigos, la enfermedad y muerte de seres queridos en soledad. Todos aspectos similares a los obtenidos por Cabana y cols.²² El estudio de Schnaiderman describió que casi todos los padres observaron en sus hijos cambios emocionales, como aburrimiento, irritabilidad y desgano. Los adolescentes declararon un importante grado de tristeza, sumado al temor por la pérdida de los afectos, su familia y amigos. También, reflexionaron sobre la situación actual y la incertidumbre sobre el futuro. Mostraron mayor preocupación por la repercusión no solo personal, sino a nivel colectivo, pensando en la salud, la economía y en la situación de los más vulnerados. Extrañaron a sus amigos, los abrumó la soledad y la pérdida de los ritos de comienzo o finalización de etapas.²⁰ Espósito describió la necesidad de un estricto

monitoreo de la salud mental de infantes y adolescentes durante el cierre de las escuelas.²³

Este estudio presenta varias limitaciones: los resultados se obtuvieron a través de una encuesta con preguntas cerradas y abiertas que condicionó sesgos de información; además, los adolescentes pudieron haberse sentido condicionados en sus respuestas. Por otro lado, el muestreo fue heterogéneo y es probable que los respondedores hayan sido adolescentes de centros urbanos con buena conectividad a internet. Sin embargo, consideramos que aporta información valiosa en relación con los comportamientos de los adolescentes durante el ASPO.

CONCLUSIÓN

La mayoría de los adolescentes mantuvo actividades relacionadas con el sistema educativo y refirieron un elevado tiempo de pantallas sin fines educativos y un bajo consumo de drogas. El cumplimiento del ASPO fue decreciendo a lo largo del tiempo. Los principales aspectos positivos fueron afianzar vínculos familiares, mejorar la autoestima y descubrir o retomar actividades, y los negativos, el malestar emocional y no ver a la familia o a los amigos. ■

REFERENCIAS

- Catsicaris C (ed). El cuidado de la salud en la adolescencia. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: del hospital ediciones; 2016.
- Etchevers MJ, Garay CJ, Putrino N, Grasso J, et al. Salud mental en cuarentena: Relevamiento del impacto psicológico de la pandemia en cuatro momentos del aislamiento social preventivo y obligatorio (ASPO) de Argentina. Buenos Aires: Observatorio de Psicología Social Aplicada, Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires; 2020. [Acceso: marzo 2021]. Disponible en: [https://www.psi.uba.ar/opsa/informes/20%20Informe%20OPSA%20COVID-19%20\(Salud%204\).pdf](https://www.psi.uba.ar/opsa/informes/20%20Informe%20OPSA%20COVID-19%20(Salud%204).pdf)
- Alianza para la Protección de la Infancia en la Acción Humanitaria. Protección de la Niñez y Adolescencia durante la pandemia de coronavirus. Mayo 2020. [Acceso: marzo 2021]. Disponible en: <https://alliancecpa.org/en/COVID19>
- Espada JP, Orgilés M, Piqueras JA, Morales A. Las buenas prácticas en la atención psicológica infanto-juvenil ante el COVID-19. *Clín Salud*. 2020; 31(2):109-13.
- Fundación Atenea. Guía práctica de Convivencia Familiar con Adolescentes durante la Cuarentena. 2020. [Acceso: 30 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.observatoriodelainfancia.es/ficherosoia/documentos/7066_d_CUARENTENA-CON-ADOLESCENTES-F.A.-1.pdf
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395(10227):912-20.
- Bazán C, Brückner F, Giacomazzo D, Gutiérrez MA, Maffeo F. Adolescentes, COVID-19 y aislamiento social, preventivo y obligatorio. Informe Casa FUSA. 2020. [Acceso: 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://grupofusa.org/wp-content/uploads/2020/05/Adolescentes-COVID-19-y-aislamiento-social.pdf>
- Martínez Muñoz M, Rodríguez Pascual I, Velásquez Crespo G. Infancia Confinada. ¿Cómo viven la situación de confinamiento niñas, niños y adolescentes? Madrid: Enclave de Evaluación; 2020.
- Gómez Macfarland CA. Las niñas, los niños y los adolescentes (NNA) y el Covid-19. Mirada Legislativa. N° 196. Ciudad de México: Instituto Belisario Domínguez, Senado de la República; 2020.
- Waisgrais S (ed). Encuesta de Percepción y Actitudes de la Población. Impacto de la pandemia COVID-19 y las medidas adoptadas por el gobierno sobre la vida cotidiana. INFORME SECTORIAL: EDUCACIÓN. Buenos Aires: UNICEF; 2020. [Acceso: 10 enero 2021]. Disponible en: <https://www.unicef.org/argentina/media/8056/file/Covid19-EncuestaRapida-InformeEducacion.pdf>
- American Academy of Pediatrics. Guidance for Children and Families Involved with the Child Welfare System During the COVID-19 Pandemic. 2020. [Acceso: 10 enero 2021]. Disponible en: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/guidance-for-children-and-families-involved-with-the-child-welfare-system-during-the-covid-19-pandemic/>
- Argentina. Ministerio de Cultura. Encuesta Nacional de Consumos Culturales 2017". Sistema de Información Cultural Argentina (SiInCA) 2017. [Acceso: el 10 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.sinca.gob.ar/Encuestas.aspx>
- Sánchez Boris I. Impacto psicológico de la COVID 19 en niños y adolescentes, Santiago de Cuba. *MEDISAN*. 2021; 25(1):123.
- Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 2da Encuesta nacional de Nutrición y salud ENNYS 2. Resumen ejecutivo. Septiembre 2019. [Acceso: el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://cesni-biblioteca.org/2-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-ennys-2-resumen-ejecutivo/>
- Kang S, Sun Y, Zhang X, Sun F, et al. Is Physical Activity Associated with Mental Health among Chinese Adolescents during Isolation in COVID-19 Pandemic? *J Epidemiol Glob Health*. 2021; 11(1):26-33.
- Argentina. Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas. Estudio nacional en población de 12 a 65 años de consumo de sustancias psicoactivas: Argentina 2017. Buenos Aires: Sedronar; 2017. [Acceso: 2 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2020/10/oad_2017_estudio_nacional_en_poblacion_sobre_consumo_de_sustancias psicoactivas_magnitud_del_consumo_de_sustancias.pdf
- Dumas TM, Ellis W, Litt DM. What Does Adolescent Substance Use Look Like During the COVID-19 Pandemic? Examining Changes in Frequency, Social Contexts, and Pandemic-Related Predictors. *J Adolesc Health*. 2020; 67(3):354-61.
- Nebot García JE, Ruiz Palomino E, Giménez García C, Gil Llarío MD, Ballester-Arnal R. Frecuencia sexual de los adolescentes españoles durante el confinamiento por COVID-19. *Rev Psicol Clín Niños Adolesc*. 2020; 7(3):19-26.
- Bramer CA, Kimmins LM, Swanson R, Kuo J, et al. Decline in Child Vaccination Coverage During the COVID-19 Pandemic — Michigan Care Improvement Registry, May 2016-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(20):630-1.
- Schnaiderman D, Bailac M, Borak L, Comar H, et al. Impacto psicológico del aislamiento por COVID-19 en jóvenes de San Carlos de Bariloche, Argentina: la mirada de los padres. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(3):170-6.
- Głabska D, Skolmowska D, Guzek D. Population-Based Study of the Changes in the Food Choice Determinants of Secondary School Students' Polish Adolescents' COVID-19 Experience (PLACE-19) Study. *Nutrients*. 2020; 12(9):2640.
- 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):S107-22.
- Esposito S, Giannitto N, Squarcia A, Neglia C, et al. Development of Psychological Problems Among Adolescents During School Closures Because of the COVID-19 Lockdown Phase in Italy: A Cross-Sectional Survey. *Front Pediatr*. 2021; 8:628072.

ANEXO

Cuestionario

Hola, somos profesionales de la salud de adolescentes del Hospital Italiano de Buenos Aires y te invitamos a participar de un estudio de investigación a través de una breve encuesta en relación con las actividades que realizan adolescentes de 12 a 20 años durante la cuarentena. Si te interesa participar, te contamos que la encuesta es completamente anónima y te pedimos ayuda en difundirla entre tus amistades por las redes sociales.

Muchas gracias

Edad: años

Sexo: femenino-masculino-otro

Localidad donde vivís: (completar cada uno provincia y ciudad)

¿En qué fase de la cuarentena están en tu ciudad en este momento?

(Marcar con una cruz 1-2-3-4-5- Desconozco)

Cuál es tu máximo nivel de estudios:

Primaria incompleta - primaria en curso - primaria completa - secundaria incompleta - secundaria en curso - secundaria completa - terciario/universitario incompleta - terciario/universitario en curso - No tengo estudios.

¿Cuántos adultos/as conviven con vos en este momento?: 0 a 10

¿Cuántos niños/as o adolescentes menores de 20 años conviven con vos en este momento?: 0 a 10

¿Tenés algún espacio para estar solo/a en algún momento del día? Sí/No

¿Cuántas horas dormís aproximadamente por día?: 1 a 24 horas

¿Cuáles son los horarios en los que dormís en forma predominantemente, en este momento?:

Desde las __ hasta las __ horas.

Marcá con una cruz cuál/es de las siguientes comidas principales realizás en este momento:

desayuno- almuerzo- merienda -cena

¿Alguna de esas comidas la compartís con adultos/as convivientes? Marcá con una cruz cuál/es:

desayuno - almuerzo - merienda - cena - no comparto ninguna

¿Estás recibiendo propuestas de actividades de tu colegio o institución educativa?

Sí/No/No concurre al colegio o institución educativa

Aproximadamente, ¿cuántas horas al día utilizás alguna pantalla (teléfono celular, computadora, tableta o consola de juegos-PlayStation) para actividades que no tengan que ver con el colegio o institución educativa?: 0 a 24 horas

¿A quién elegís para compartir lo que sentís en este momento?

No elijo a nadie - amigos/as - padre - madre - otro/a familiar adulto/a - novio/a o pareja - docentes - otro

¿Cómo considerás que es tu clima familiar durante la cuarentena?

Malo - regular - bueno - muy bueno - excelente

Durante la cuarentena, ¿tuviste contacto con algún profesional de la salud para resolver alguna dificultad? Sí/No

Si la respuesta anterior es "sí", comentá por cuál medio de comunicación se llevó a cabo (podés marcar más de una opción): teléfono - teleconsulta - correo electrónico - consulta presencial

En los primeros 3 meses de cuarentena, ¿rompiste el aislamiento sin razón justificada por las normas del Gobierno? Sí/No

¿Y en el último mes? Sí/No

¿Podrías contarnos cuáles son tus conductas en relación con el consumo de drogas en el último mes?

Podés elegir más de una opción:

No consumo ninguna droga - Consumo menos tabaco - Consumo igual cantidad de tabaco - Consumo mayor cantidad de tabaco - Consumo menos alcohol - Consumo igual cantidad de alcohol - Consumo mayor cantidad de alcohol - Consumo menos marihuana - Consumo igual cantidad de marihuana - Consumo mayor cantidad de marihuana - Consumo menor cantidad de otras drogas - Consumo igual cantidad de otras drogas - Consumo mayor cantidad de otras drogas

¿Podrías compartirnos cómo estás manifestando tu deseo sexual en el último mes?

Podés elegir más de una opción:

No tengo deseo sexual - Masturbación - Convivo con mi novio/a/pareja - Me comunico con mi novio/a/pareja - Me contacto a través de plataformas para encuentros - Rompo la cuarentena para encontrarme con otros/as

¿Podrías compartirnos dos cosas malas que te pasaron durante la cuarentena?

¿Podrías compartirnos dos cosas buenas que te pasaron durante la cuarentena?

¡¡¡Muchas gracias por tu colaboración!!!

Adolescent behaviors during the preventive and mandatory social isolation in Argentina in 2020

M. de los Angeles Mauriño^a , Alfredo Eymann^a , Noelia Santarsieri^a ,
Sara Vainman^a , Mariana Krauss^a , Cristina Catsicaris^a , Valeria Mulli^a 

ABSTRACT

Introduction. In March 2020, Argentina established a preventive and mandatory social isolation policy (ASPO, for its acronym in Spanish) due to the COVID-19 pandemic.

Objective. To explore the behaviors and habits of the adolescent population during the ASPO and the extent of compliance.

Population and methods. Qualitative and quantitative, cross sectional study in Argentine adolescents aged 12-20 years. An anonymous, semi-structured questionnaire was administered during epidemiological weeks 34 to 36.

Results. A total of 1535 questionnaires were analyzed. Participants' average age was 16 years; 72% were females. Non-compliance with the ASPO during the first 3 months was 27% versus 59% during the past month. A good to excellent family environment was described by 73%, and 87% performed educational activities. The average non-educational screen time was 6.8 hours per day.

Seventy percent of participants said they did not use drugs in the past month. Positive aspects described included strengthening family bonds (34%) and discovering or returning to activities (20%); whereas negative aspects were emotional distress (23%) and not being able to see family members or friends (21%).

Conclusions. Most adolescents maintained their educational activities, spent a lot of non-educational screen time, and referred a low drug use. Adherence to the ASPO decreased progressively over time. The main positive aspects were strengthening family bonds and discovering or returning to activities; whereas negative aspects were emotional distress and not being able to see family members or friends.

Key words: adolescence, habits, family, education, COVID-19.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.39>

To cite: Mauriño MA, Eymann A, Santarsieri N, Vainman S, et al. Adolescent behaviors during the preventive and mandatory social isolation in Argentina in 2020. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):39-45.

INTRODUCTION

Adolescents, as social subjects, participate in a world of primary and secondary relationships that support, affect, and transform them. During adolescence, human beings experience a series of physical, psychological, and social changes, known as the adolescent crisis, a life and regulatory crisis. Any other crisis occurring during this period will have an impact on the search for independence and social interaction typical of adolescence.¹

In March 2020, Argentina established a preventive and mandatory social isolation policy (ASPO, for its acronym in Spanish) due to the COVID-19 pandemic. The World Health Organization recommended the conduct of studies to assess the psychological impact of lockdown and to explore the effects on mental health.²⁻⁴

The ASPO caused a major and sudden routine change on the adolescent population, from full time family life to virtual classes, activities, and bonding.^{5,6} The study by Bazan, conducted in Argentine adolescents in April 2020, showed that 63% of adolescents suffered an impact on their physical, mental, and social health. Upsetting feelings included distress, anxiety, sadness, and frustration due to the changes in their routines and socialization spaces.⁷ In addition, other study showed that Spanish adolescents felt that interrupting school activities had a negative psychological impact, although staying at home offered them an opportunity to strengthen family bonds.⁸ As in the study by Etchevers, it has been described that younger people have more

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

E-mail address:
Alfredo Eymann:
alfredo.eymann@hospitalitaliano.org.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 5-31-2021
Accepted: 8-26-2021

psychological symptoms than older people.²

Our objective was to explore the behaviors and habits of adolescents during the ASPO and the extent of compliance during 2020.

POPULATION AND METHODS

This was a qualitative and quantitative, cross sectional study. The population included adolescents aged 12-20 years living in Argentina. It has been estimated that there are approximately 5 600 000 adolescents in this age group. The sample was selected by purposive, non-probability sampling using the snowballing technique by contacting representatives (pediatricians and adolescent physicians) and social media (Facebook® and Instagram®). Participants were invited to take an anonymous, voluntary questionnaire using Google Form® during epidemiological weeks 34 to 36 of 2020 (08/16 to 09/05). The willingness to complete the questionnaire was deemed as consent (see *Annex*).

A semi-structured questionnaire with closed-ended and open questions was designed. A committee of experts on adolescence made up of three medical professionals conducted a literature review to determine the content validity. An apparent validity test was performed in a sample of 7 adolescents, which led to adjustments. No reliability tests were done.

The following variables were analyzed: age, sex (female, male, other), stage of lockdown, level of education, adults (older than 20 years) and children sharing the household, availability of personal space at home, average hours of sleep, meals per day (breakfast, lunch, afternoon snack, and dinner), type of school and educational proposal, average hours of leisure screen time per day (mobile phone, computer, video game console, etc.), family environment (bad, regular, good, very good, and excellent), person chosen to discuss feelings (no one, friends, mother, father, other adult family member, partner, girlfriend, boyfriend, teachers, and others), non-compliance with isolation between 03/20 and 06/20 and between 08/05 and 09/05, drug use (alcohol, tobacco, marihuana, others), consultation with health care provider (in person, teleconsultation, telephone, e-mail), sexual behavior (no sex drive, masturbation, communication with partner, boyfriend, girlfriend, dating apps, non-compliance with isolation to have a sexual encounter). Also, 2 positive and 2 negative aspects of the lockdown were assessed using free text.

Compound regions were defined: province of

Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Central Region (Córdoba, Santa Fe, and Entre Ríos), New Cuyo Region (Mendoza, San Juan, and San Luis), Great North Region (Tucumán, Salta, Misiones, Chaco, Corrientes, Santiago del Estero, Jujuy, Formosa, Catamarca, and La Rioja), and Patagonia (Río Negro, Neuquén, Chubut, La Pampa, Santa Cruz, and Tierra del Fuego).

Continuous variables were described as mean and standard deviation; and categorical variables, as absolute frequency, relative frequency, and 95% confidence interval. A χ^2 test was used, and a p value < 0.05 was considered significant.

Qualitative variables were grouped into categories based on iterative reading of *verbatim* answers and a triangulation among 3 health care providers who were experts in adolescence and the bibliography.

The study was approved by the Research Study and Protocol Committee of Hospital Italiano de Buenos Aires (no. 5670).

RESULTS

A total of 1727 individuals completed the questionnaire; 41 were excluded because they were out of the age range, 11 because adolescents were living in a different country, and 140 because they were duplicate. A total of 1535 questionnaires were analyzed.

Participants' average age was 16 years; 72% were females. *Table 1* describes their level of education and the number of adults and children sharing the household.

Adolescents from every province in the country completed the questionnaire; 65% were from the province of Buenos Aires and the Autonomous City of Buenos Aires. Almost 50% were not aware of which stage of the lockdown was in place in their district (*Table 2*).

In addition, 27% did not comply with the isolation without due reason as per the regulations established in each district during the first 3 months of the ASPO, and 59%, during the past month.

Also, 26% indicated that their family environment during the isolation was bad or regular, while the rest said it was good to excellent. The family environment (good to excellent versus bad and regular) was not related to the type or number of people sharing the household ($p = 0.07$).

In relation to meals, 60% had breakfast every day, whereas only 18% shared it with adults. In addition, 89% had lunch, 73% had an afternoon snack, and 89% had dinner. Also, participants

slept an average of 8.1 ± 1.6 hours per day.

In addition, 87% completed activities proposed by their schools, 8% did not receive any activity proposed by their school, and 5% was not involved with the education system. In 88% of cases, adolescents stated that they had a place for their own in their house. The average non-educational screen time per day was 6.8 ± 3.8 hours.

Most adolescents chose to share their feelings with their friends (67.9%) in the first place, and then with their mother (34.8%).

In relation to drugs, 70% said that they did not use any legal or illegal drug in the month prior to the questionnaire. Among the rest, 26% used alcohol; 9%, marihuana; 9%, tobacco; and 2%, other drugs. Participants stated that they used less drugs than before the ASPO: alcohol (17%), marihuana (4%), tobacco (4%), and other drugs (1%). It was observed that, at an older age, drug use was higher (Table 3).

Table 4 describes the sexual behaviors of adolescents during the lockdown by age. No sex drive was referred by 45%.

TABLE 1. Demographic characteristics of adolescents ($n = 1535$)

Age (years); mean, SD		16	2.2	
Variable		n	%	95% CI
Sex	Female	1111	72.4	0.70-0.74
	Male	417	27.1	0.25-0.29
	Other	7	0.5	0.002-0.009
Level of education	No education	3	0.2	0.004-0.014
	Complete or attending primary school	50	3.2	0.10-0.13
	Complete or attending secondary school	1051	68.6	0.53-0.58
	Attending tertiary school or university	431	28	0.23-0.30
Adults sharing the household	None	13	0.8	0.002-0.009
	1	184	12	0.1-0.13
	2	857	55.9	0.53-0.58
	More than 2	481	31.3	0.24-0.33
Children sharing the household	None	494	32.2	0.29-0.34
	1	597	38.9	0.36-0.41
	2	329	21.4	0.19-0.23
	More than 2	115	7.5	0.05-0.08

SD: standard deviation; CI: confidence interval.

TABLE 2. Compound country regions and awareness of the stage of lockdown during epidemiological weeks 34 to 36 ($n = 1535$)

Regions	n	%
CABA	364	23.8
Province of Buenos Aires	643	41.8
Great North	225	14.6
Central Region	123	8
New Cuyo Region	112	7.3
Patagonia	68	4.4
Stages of lockdown		
Unknown	666	43.4
1	146	9.1
2	90	5.9
3	250	16.3
4	145	9.5
5	238	15.5

CABA: Autonomous City of Buenos Aires; Central Region: Córdoba, Santa Fe, and Entre Ríos; New Cuyo Region: Mendoza, San Juan, and San Luis; Great North Region: Tucumán, Salta, Misiones, Chaco, Corrientes, Santiago del Estero, Jujuy, Formosa, Catamarca, and La Rioja; Patagonia: Río Negro, Neuquén, Chubut, La Pampa, Santa Cruz, and Tierra del Fuego.

Thirty-eight percent of participants referred that they had consulted the health care system: 26%, in person; 11%, teleconsultation; 9%, telephone; and 2%, e-mail.

The qualitative analysis of positive aspects allowed to identify 7 categories: strengthening family bonds and self-esteem; discovering or returning to activities; strengthening the bond with friends and partner; introducing healthy habits; improving academic performance; nothing positive; and buying stuff (Table 5).

The qualitative analysis of negative aspects allowed to identify 8 categories: emotional distress; not seeing family members, friends, and partner; loss of educational spaces, bonds, and learning opportunities; nothing negative; disease and death of loved ones alone on their own; interruption of different projects; physical discomfort and weight gain (Table 6).

DISCUSSION

This study was conducted 5 months after the establishment of the ASPO and showed that most adolescents maintained their educational activities, spent a lot of non-educational screen time, and referred a low drug use. The main positive aspects were strengthening family bonds and discovering or returning to activities; whereas negative aspects were emotional distress and not being able to see family members or friends.

Most respondents were females; this is a frequent finding because they are usually more aware of health care and tend to make more consultations.⁷

The initial compliance with the ASPO during March, April, and May 2020 reduced to almost a half during August. This is an understandable behavior because social contact is highly relevant in this population group.

TABLE 3. Drug use among adolescents during the preventive and mandatory social isolation (n = 1535)

Use	Total		12-14 years old		15-17 years old		18-20 years old	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Alcohol								
Less	259	16.9	4	1.3	100	16.3	155	25
Same	70	4.6	2	0.7	18	2.9	50	8
More	69	4.5	3	1	15	2.4	51	8.2
Tobacco								
Less	72	4.7	2	0.7	21	3.4	49	7.9
Same	30	1.9	2	0.7	7	1.1	21	3.4
More	38	2.5	2	0.7	10	1.6	26	4.2
Marihuana								
Less	70	4.6	2	0.7	22	3.6	46	7.4
Same	31	2	2	0.7	8	1.3	21	3.4
More	44	2.9	2	0.7	16	2.6	26	4.2
Other drugs								
Less	23	1.5	3	1	5	0.8	15	2.4
Same	8	0.5	3	1	1	0.1	4	0.6
More	9	0.6	2	0.7	5	0.8	2	0.3

TABLE 4. Sexual behavior among adolescents during the preventive and mandatory social isolation (n = 1535)

	Total		12-14 years old		15-17 years old		18-20 years old	
	n	%	n	%	n	%	n	%
No sex drive	696	45.3	232	76.3	292	47.7	172	27.8
Masturbation	658	42.9	75	24.6	260	42.5	323	52.2
Living with a partner/girlfriend/boyfriend	66	4.3	3	1	16	2.6	47	7.6
Communication with a partner/ girlfriend/boyfriend	207	13.5	9	3	70	11.4	128	20.7
Communication through dating apps	33	2.1	5	1.6	12	2	16	2.6
Breaking the isolation to have a sexual encounter	146	9.5	4	1.3	34	5.6	108	17.5

In our study, most participants chose to share their feelings with friends in the first place and their mother in the second place. The study by Martínez Muñoz noted that children younger than 13 years were more willing to talk to their parents than older adolescents, but most referred that they are willing to talk to them if necessary.⁸ According to Bazan's publication, one-third of adolescents considered that they had no

one at home to talk to; although mothers were mentioned in the second place as someone with whom they could share their feelings.⁷

The adolescent population may describe problems related to cohabitation due to the prolongation of the ASPO. However, the family environment was defined as bad or regular only by 25% of respondents, and this was not related to the number of people sharing the household,

TABLE 5. *Positive aspects of preventive and mandatory social isolation among adolescents*

Aspect	n	%	Phrase
1. I strengthened the bond with my family and my self-esteem.	53 ^a ,6	34.3	"Having fun with my mom", "Spending more time with my mom is the best thing about the lockdown", "I've learned to love myself as I am".
2. I discovered or returned to activities (reading, cooking, painting, business project, etc.).	321	20.5	"I started reading for pleasure again", "I found out I like doing things I didn't know because I didn't have time to do them", "I've learned to play an instrument and connected with music a lot".
3. I strengthened the bond with my friends and my partner.	237	15.1	"I've met and reconnected with a lot of people online", "My friendships improved, virtuality brought us closer".
4. I've introduced healthy habits (exercise, food, sleep, rest, etc.).	227	14.5	"I eat healthier food and do exercise", "I fixed my bike to exercise".
5. My academic performance has improved.	192	12.2	"I took and passed 6 courses from a teaching degree and that encouraged me to start another degree", "I passed my first university finals".
6. There was nothing positive.	165	10.5	"Nothing good happened to me".
7. I've bought stuff.	77	4.9	"I bought a lot of stuff in Mercado Libre and that made me happy", "I bought colorful lights and redecorated my room".

TABLE 6. *Negative aspects of preventive and mandatory social isolation among adolescents*

Aspect	n	%	Phrase
1. Emotional distress.	355	22.7	"I felt hopeless, like crying all the time", "I've lost a year of my adolescence, I'm depressed", "I can't find anything that makes me feel good really".
2. Not seeing family members, friends, and partner.	334	21	"I miss them so much that I feel whacked", "Missing someone so much that I was weeping uncontrollably", "Not being able to visit my grandparents".
3. Family conflicts resulting from living together.	246	15.7	"Everything with my family is wrong", "I found out my parents think ill of me", "I don't have a place for my own, I can't stand my sister anymore".
4. Loss of educational spaces, bonds, and learning opportunities.	217	13.9	"I couldn't enjoy the experience of my senior year", "My brain doesn't understand I'm not on vacations", "I feel stressed because of university, virtual classes are really hard".
5. There was nothing negative.	208	13.3	"Nothing bad happened, I don't mind the lockdown".
6. Disease and death of loved ones alone on their own.	152	9.7	"Losing 2 friends and not being able to say goodbye", "My grandpa died and my grandma is sad and alone".
7. Interruption of different projects (sports, parties, moving, etc.)	144	9.2	"It was my 15 th birthday but I didn't have a party", "I didn't enjoy any of the senior year stuff, like a trip or party or anything".
8. Physical discomfort and weight gain.	123	7.8	"I feel lots of back pain because I'm sitting down all day", "My hair is falling out because of stress", "I gained weight".

similar to what has been reported by Bazán.⁷

Most adolescents in our study performed educational activities. These results are similar to the study by Bazán, who reported that adolescents had a private space for their own, Internet connection, and devices to continue with remote learning. Many countries have designed different strategies to maintain education.⁹ However, a survey indicated that even though 91% of respondents said they continued with educational activities, 31% did not receive their teachers' feedback and 23% did not have any contact with them.¹⁰ Lastly, there is consensus that not attending school affects the development of social, educational, and emotional skills.¹¹

Entertainment and communication with peers were only possible through a screen, which may account for the high level of non-educational screen time. The survey on cultural consumption in Argentina reported that 80% of Argentinians use Internet, 63% have Internet connection at home, 90% have a mobile phone, and 75% use it as a multifunction platform to listen to music, watch movies and series, read, and play video games.¹²

Likewise, Vijil pointed out that 91% of students worldwide did not attend school and that information communication technologies (ICTs) were indispensable for learning, communication, leisure, and the protection of rights. It was also possible to confirm that devices are not harmful; their inadequate use by some people is harmful.¹³

Several studies demonstrated that routine changes favored certain habits, such as a sedentary lifestyle, unhealthy diet, irregular sleep patterns or more screen time.¹³ It is known that, in Argentina, 17% of adolescents aged 10-19 years have excess weight,¹⁴ a problem that has increased during the pandemic. The study by Kang referred that physical inactivity among Chinese adolescents increased from 21% to 65% and screen time, to 30 hours per week. Health organizations have pointed out that the challenges and opportunities during the pandemic entail establishing a routine in relation to habits, learning, and leisure time.¹⁵

It is worth noting that drug use was low. And among those who did use drugs, consumption was lower than usual. These results contrast with the report by Sedronar, which indicates that illegal drug use and alcohol abuse increased in the population aged 12-17 years.¹⁶ The lack of peer meetings may have been critical to limit drug use. The study by Tara in Canadian adolescents

showed a reduction in most drug use.¹⁷

In our study, adolescents referred a lack of sex drive, while older adolescents described an increase in masturbatory practice. The study by Nebot-García in Spanish adolescents showed that 82% masturbated, 33% did online sexual activities, and 10% had some sort of in person sexual encounter.¹⁸

In addition, 25% of adolescents mentioned that they attended in person medical consultations due to a health problem. Scheduled consultations and pediatric immunizations during the pandemic have been delayed.¹⁹ The study by Schnaiderman showed that 30% of parents did not take their children to the doctor's office due to fear of the pandemic.²⁰

Adolescents in our study manifested several positive aspects of the ASPO, such as strengthening bonds with their family and friends, introducing healthy habits, discovering or returning to activities, etc. According to the study by Sánchez Boris, Cuban adolescents described learning new things, skills, and the conveyance of positive messages to their peers and the general population, together with the strengthening of bonds with family and friends.¹³ In addition, a study in Polish adolescents showed an increase in the selection of healthy foods and the importance of weight control.²¹

The negative aspects described included emotional distress, family conflicts, not being able to see family and friends, disease and death of loved ones alone on their own. These aspects are all similar to those obtained by Cabana et al.²² Schnaiderman's study described that almost all parents observed emotional changes in their children, including boredom, irritability, and reluctance. Adolescents expressed a great level of sadness, in addition to the fear of losing loved ones, family, and friends. In addition, they also reflected on the current situation and uncertainty about the future. They had a greater concern about the consequences, not only at a personal, but at a community level, in terms of health, finance, and the vulnerability of certain populations. They missed their friends, felt overwhelmed by loneliness and the loss of initiation or ending rites.²⁰ Espósito described the need to have a strict monitoring of mental health in infants and adolescents during the shutdown of schools.²³

This study has several limitations: the results were obtained through a survey with close-ended and open questions, which may entail certain

information biases; in addition, adolescents may have felt conditioned in their answers. On the other side, the sampling was heterogeneous and, most likely, respondents were adolescents from urban areas with good Internet connection. However, we believe that this questionnaire provides valuable information about adolescent behaviors during the ASPO.

CONCLUSION

Most adolescents maintained their educational activities and referred spending a lot of non-educational screen time and a low drug use. Adherence to the ASPO decreased progressively over time. The main positive aspects were strengthening family bonds, improving self-esteem, and discovering or returning to activities; whereas negative aspects were emotional distress and not being able to see family members or friends. ■

REFERENCES

1. Catsicaris C (ed). El cuidado de la salud en la adolescencia. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: del hospital ediciones; 2016.
2. Etchevers MJ, Garay CJ, Putrino N, Grasso J, et al. Salud mental en cuarentena: Relevamiento del impacto psicológico de la pandemia en cuatro momentos del aislamiento social preventivo y obligatorio (ASPO) de Argentina. Buenos Aires: Observatorio de Psicología Social Aplicada, Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires; 2020. [Accessed on: March 2021]. Available at: [https://www.psi.uba.ar/opsa/informes/20%20Informe%20OPSA%20COVID-19%20\(Salud%204\).pdf](https://www.psi.uba.ar/opsa/informes/20%20Informe%20OPSA%20COVID-19%20(Salud%204).pdf)
3. Alianza para la Protección de la Infancia en la Acción Humanitaria. Protección de la Niñez y Adolescencia durante la pandemia de coronavirus. Mayo 2020. [Accessed on: March 2021]. Available at: <https://alliancecpa.org/en/COVID19>
4. Espada JP, Orgilés M, Piqueras JA, Morales A. Las buenas prácticas en la atención psicológica infanto-juvenil ante el COVID-19. *Clín Salud*. 2020; 31(2):109-13.
5. Fundación Atenea. Guía práctica de Convivencia Familiar con Adolescentes durante la Cuarentena. 2020. [Accessed on: August 30th, 2021]. Available at: https://www.observatoriodelainfancia.es/ficherosoia/documentos/7066_d_CUARENTENA-CON-ADOLESCENTES-F.A.-1.pdf
6. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395(10227):912-20.
7. Bazán C, Brückner F, Giacomazzo D, Gutiérrez MA, Maffeo F. Adolescentes, COVID-19 y aislamiento social, preventivo y obligatorio. Informe Casa FUSA. 2020. [Accessed on: August 30th, 2021]. Available at: <https://grupofusa.org/wp-content/uploads/2020/05/Adolescentes-COVID-19-y-aislamiento-social.pdf>
8. Martínez Muñoz M, Rodríguez Pascual I, Velásquez Crespo G. Infancia Confinada. ¿Cómo viven la situación de confinamiento niñas, niños y adolescentes? Madrid: Enclave de Evaluación; 2020.
9. Gómez Macfarland CA. Las niñas, los niños y los adolescentes (NNA) y el Covid-19. Mirada Legislativa. N° 196. Ciudad de México: Instituto Belisario Domínguez, Senado de la República; 2020.
10. Waisgrais S (ed). Encuesta de Percepción y Actitudes de la Población. Impacto de la pandemia COVID-19 y las medidas adoptadas por el gobierno sobre la vida cotidiana. INFORME SECTORIAL: EDUCACIÓN. Buenos Aires: UNICEF; 2020. [Accessed on: January 10th, 2021]. Available at: <https://www.unicef.org/argentina/media/8056/file/Covid19-EncuestaRapida-InformeEducacion.pdf>
11. American Academy of Pediatrics. Guidance for Children and Families Involved with the Child Welfare System During the COVID-19 Pandemic. 2020. [Accessed on: January 10th, 2021]. Available at: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/guidance-for-children-and-families-involved-with-the-child-welfare-system-during-the-covid-19-pandemic/>
12. Argentina. Ministerio de Cultura. Encuesta Nacional de Consumos Culturales 2017. Sistema de Información Cultural Argentina (SInCA) 2017. [Accessed on: January 10th, 2021]. Available at: <https://www.sinca.gob.ar/Encuestas.aspx>
13. Sánchez Boris I. Impacto psicológico de la COVID-19 en niños y adolescentes, Santiago de Cuba. *MEDISAN*. 2021; 25(1):123.
14. Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 2^{da} Encuesta nacional de Nutrición y salud ENNYS 2. Resumen ejecutivo. Septiembre 2019. [Accessed on: August 30th, 2021]. Available at: <https://cesni-biblioteca.org/2-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-ennys-2-resumen-ejecutivo/>
15. Kang S, Sun Y, Zhang X, Sun F, et al. Is Physical Activity Associated with Mental Health among Chinese Adolescents during Isolation in COVID-19 Pandemic? *J Epidemiol Glob Health*. 2021; 11(1):26-33.
16. Argentina. Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas. Estudio nacional en población de 12 a 65 años de consumo de sustancias psicoactivas: Argentina 2017. Buenos Aires: Sedronar; 2017. [Accessed on: September 2nd, 2021]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2020/10/oad_2017_estudio_nacional_en_poblacion_sobre_consumo_de_sustancias psicoactivas_magnitud_del_consumo_de_sustancias.pdf
17. Dumas TM, Ellis W, Litt DM. What Does Adolescent Substance Use Look Like During the COVID-19 Pandemic? Examining Changes in Frequency, Social Contexts, and Pandemic-Related Predictors. *J Adolesc Health*. 2020; 67(3):354-61.
18. Nebot García JE, Ruiz Palomino E, Giménez García C, Gil Llarío MD, Ballester-Arnal R. Frecuencia sexual de los adolescentes españoles durante el confinamiento por COVID-19. *Rev Psicol Clín Niños Adolesc*. 2020; 7(3):19-26.
19. Bramer CA, Kimmins LM, Swanson R, Kuo J, et al. Decline in Child Vaccination Coverage During the COVID-19 Pandemic — Michigan Care Improvement Registry, May 2016–May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(20):630-1.
20. Schnaiderman D, Bailac M, Borak L, Comar H, et al. Impacto psicológico del aislamiento por COVID-19 en jóvenes de San Carlos de Bariloche, Argentina: la mirada de los padres. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(3):170-6.
21. Głabska D, Skolmowska D, Guzek D. Population-Based Study of the Changes in the Food Choice Determinants of Secondary School Students' Polish Adolescents' COVID-19 Experience (PLACE-19) Study. *Nutrients*. 2020; 12(9):2640.
22. 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):S107-22.
23. Esposito S, Giannitto N, Squarcia A, Neglia C, et al. Development of Psychological Problems Among Adolescents During School Closures Because of the COVID-19 Lockdown Phase in Italy: A Cross-Sectional Survey. *Front Pediatr*. 2021; 8:628072.

ANNEX

Questionnaire

Hi. We're a team of health care providers from Hospital Italiano de Buenos Aires working with adolescents. We would like to invite you to participate in a research study by completing this brief questionnaire about the activities of adolescents aged 12-20 years during the isolation. If you are interested in taking part, you should know that the questionnaire is completely anonymous. Please tell your friends about it in social media.

Thank you.

Age: years

Sex: female-male-other

District of residence: (Indicate city and province)

What is the stage of lockdown in your city at this time?

(Mark with an X 1-2-3-4-5-Unknown)

What is your highest level of education?

Incomplete primary education - Attending primary school - Complete primary education - Incomplete secondary education - Attending secondary school - Complete secondary education - Incomplete tertiary/university education - Attending tertiary school/university - No education.

How many adults share your household at this time?: 0 to 10

How many children or adolescents younger than 20 years share your household at this time?: 0 to 10

Do you have a place for your own during the day? Yes/No

Approximately, how many hours do you sleep per day?: 1 to 24 hours

Predominately, what are your bedtime hours at this time?:

From_to_.

Mark with an X which of the following meals you usually have at this time:

Breakfast - Lunch - Afternoon snack - Dinner

Do you share any of these meals with the adults who are in your household?

Mark with an X which one(s):

Breakfast - Lunch - Afternoon snack - Dinner - I don't share any meal

Is your school currently sending you activities? Yes/No/I don't go to school

Approximately, how many hours per day do you spend using a screen (mobile phone, computer, tablet or video game console) for activities that are not related to your education?: 0 to 24 hours

Who do you choose to talk about your feelings at this time?

No one - Friends - Father - Mother - Other adult family member - Boyfriend/girlfriend/partner -

Teachers - Other

How would you describe your family environment during the lockdown? Bad - Regular - Good - Very good - Excellent

During the lockdown, did you talk to a health care provider to solve a problem? Yes/No

If you answered "Yes" above, please indicate the means of communication (you may select more than one option): Telephone - Teleconsultation - E-mail - In person

During the first 3 months of the lockdown, did you break the rules established by the government without due reason? Yes/No

During the past month? Yes/No

Could you tell us about your drug use behavior in the past month? You may select more than one answer:

I don't do drugs - I smoke less tobacco - I smoke the same amount of tobacco - I smoke more tobacco
- I drink less alcohol - I drink the same amount of alcohol - I drink more alcohol - I smoke less
marihuana - I smoke the same amount of marihuana - I smoke more marihuana - I use less drugs
(others) - I use the same amount of drugs (others) - I use more drugs (others)

Could you tell us about how you have expressed your sex drive in the past month? You may select more than one answer:

I have no sex drive - Masturbation - I live with my partner / girlfriend / boyfriend - I talk to my
partner / girlfriend / boyfriend - I use dating apps - I break the lockdown to meet other people

Please tell us 2 bad things that happened during the lockdown?

Please tell us 2 good things that happened during the lockdown?

Thank you for your help!

Manejo ambulatorio de la diarrea aguda infantil: encuesta a pediatras de un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires

Outpatient management of childhood acute diarrhea: survey among pediatricians from a children's hospital in the City of Buenos Aires

Vanesa E. Castellano^a , Norberto D. Giglio^a , Anabella C. Pacchiotti^{a,b} ,
Ángela Gentile^a 

RESUMEN

Introducción. El tratamiento de la diarrea aguda se basa en prevenir la deshidratación, reducir la duración y gravedad de la enfermedad.

El objetivo fue conocer los patrones de tratamiento ambulatorio de la diarrea aguda en <5 años.

Métodos. Estudio observacional, analítico, mediante encuestas autoadministradas a pediatras de un hospital de niños de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Se indagó: edad, sexo, lugar de trabajo, fuentes bibliográficas, indicación de tratamientos farmacológicos, no farmacológicos y medidas de prevención e higiene. Se evaluó la asociación entre prescripciones farmacológicas y características de los encuestados.

Resultados. Respondieron 182/216 pediatras; la edad media fue 42,4 ± 10,24 años (el 78,6 %, mujeres); el 59,2 %, del sector público; el 22,4 %, de servicios de guardia. El 91,2 % consultaba guías/consensos.

El 92,9 % prescribió fórmulas de rehidratación oral; el 46,2 %, antieméticos; el 43,4 %, antiácidos y/o protectores gástricos; el 35,7 %, probióticos, y el 30,7 %, cinc. El 91,7 % indicó realimentación precoz; el 96,7 %, lactancia materna y el 96-100 %, medidas de prevención e higiene.

En el análisis multivariado, tener >40 años se asoció con prescribir antiácidos/protectores gástricos (*odds ratio* [OR] 2,6; 1,22-5,61), probióticos (OR 3,03; 1,34-6,83) y cinc (OR 0,39; 0,17-0,87); trabajar en el sector privado con prescribir probióticos (OR 3,05; 1,56-5,94) y en servicios de guardia, con prescribir antiácidos/protectores gástricos (OR 2,60; 1,22-5,54).

Conclusiones. El tratamiento se basó principalmente en hidratación, alimentación precoz y lactancia. La edad y el lugar de desempeño de los pediatras modifican el patrón de prescripción.

Palabras clave: diarrea infantil, pediatras, prescripciones de medicamentos, encuestas epidemiológicas.

Cómo citar: Castellano VE, Giglio ND, Pacchiotti AC, Gentile Á. Manejo ambulatorio de la diarrea aguda infantil: encuesta a pediatras de un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires. Arch Argent Pediatr 2022;120(1):46-53.

INTRODUCCIÓN

La diarrea aguda es un problema importante de salud pública a nivel mundial. Constituye una de las principales causas de enfermedad y muerte en la primera infancia, especialmente en países en desarrollo y en niños menores de 5 años.^{1,2} Durante las últimas tres décadas, se ha logrado una disminución de la tasa de mortalidad gracias al uso de sales de rehidratación oral (SRO), la promoción de la lactancia materna, la rápida reintroducción de la alimentación habitual, el mejor estado de salud y la vacunación para rotavirus.³ Sin embargo, sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y de consulta ambulatoria en pediatría.⁴

En la actualidad, con el advenimiento de conocimientos nuevos, principalmente vinculados a la fisiopatología y microbiota intestinal,^{5,6} las estrategias no solo están enfocadas en la prevención y el tratamiento de la deshidratación, sino también en la prevención del daño nutricional, la reducción de la duración y la gravedad de la enfermedad, y la prevención de la ocurrencia de futuros episodios.⁷

Con relación al manejo ambulatorio de esta enfermedad, datos disponibles sugieren que hay

a. División Promoción y Protección de la Salud, Área Epidemiología.
b. Departamento de Urgencia.
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

Financiamiento:
Este estudio recibió colaboración irrestricta del laboratorio Sanofi Aventis, utilizada para el material de las encuestas, equipamiento informático y una beca educacional para la Dra. Anabella Pacchiotti.

Conflicto de intereses:
V. Castellano, N. Giglio y Á. Gentile han participado como disertantes de conferencias auspiciadas por el laboratorio Sanofi Aventis en congresos y jornadas.

Recibido: 11-5-2021
Aceptado: 15-9-2021

Publicado Primero en Internet: 10-12-2021

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.46>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.46>

una variabilidad significativa en la prescripción de tratamientos.⁸⁻¹¹ Si bien existen guías y recomendaciones para su abordaje,^{7,12-16} se observan controversias en ciertos aspectos del tratamiento. En este contexto, adquieren jerarquía los hábitos de prescripción¹⁷ a través de los cuales los pediatras tratan la diarrea aguda.

El objetivo de este estudio fue conocer los patrones de tratamiento que utilizan los pediatras para el manejo ambulatorio de la diarrea aguda en menores de 5 años.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, de corte transversal para valorar los patrones de prescripción en la diarrea aguda.

Se realizó una encuesta en línea que incluyó a pediatras certificados del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires que desempeñaban sus tareas en el área ambulatoria y/o de urgencias, en el ámbito público y/o privado. Se excluyeron médicos residentes o concurrentes de pediatría.

Se invitó a participar a la totalidad del personal que cumpliera los criterios de inclusión, sobre la base de la nómina de pediatras registrados en el hospital. El envío de las respuestas fue documentado como acto de aceptación para participar del estudio.

Se incluyeron dentro de las variables los siguientes datos: edad, sexo, tener hijos, especialidad y lugar de trabajo principal (privado o público, y servicios de guardia, de atención ambulatoria y de

internación), el tiempo desde la última actualización científica y el tipo de bibliografía que consultaba para el manejo de la diarrea.

Se utilizó una escala de Likert de 5 opciones de acuerdo a la frecuencia de indicación de tratamientos farmacológicos, no farmacológicos (hidratación y alimentación) y medidas de prevención e higiene. Los datos fueron enviados y recolectados a través de la plataforma REDCap^{®18} y exportados al paquete estadístico STATA vs14[®] para el análisis estadístico.

Se realizó inicialmente una prueba del cuestionario con 10 sujetos a los fines de definir el formato más adecuado para capturar la información esperada. En el *Anexo* (véase en formato electrónico) se detalla la encuesta definitiva.

Para las variables cuantitativas, se describieron la media y mediana; y para las categóricas, los porcentajes con sus intervalos de confianza 95 % (IC95%). Se calculó la *odds ratio* (OR) con su IC95%, mediante regresión logística univariada y múltiple para establecer asociaciones entre algunas características de los encuestados (experiencia profesional a partir de la edad, tener hijos, lugar principal de desempeño y antecedentes de actualización bibliográfica en los últimos 5 años) y los patrones farmacológicos de prescripción. Se consideró como utilización del fármaco las respuestas “A veces”, “Frecuentemente” y “Siempre”.

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Docencia e Investigación y del Comité de Ética en Investigación del hospital.

TABLA 1. Características de los pediatras encuestados (n = 182)

Característica	Variable	Frecuencia	%
Edad en años (media y DE)	42,48 ± 10,24		
Sexo	Femenino	143	78,6
	Masculino	39	21,4
Hijos	Sí	116	63,7
	No	66	36,3
Otra subespecialidad	Sí*	51	28,3
	No	129	71,7
Área principal de desempeño	Ambulatoria privada, obras sociales y prepagas	50	27,9
	Ambulatoria sector público	41	22,9
	Internación sector público	38	21,2
	Guardia sector público	27	15,1
	Guardia sector privado	13	7,3
	Internación sector privado	10	5,6

*Terapia intensiva (5), gastroenterología (4), infectología (4), pediatría ambulatoria (4), medicina interna (2), epidemiología (2), otras (30).

DE: desviación estándar.

RESULTADOS

Durante los meses de septiembre y octubre de 2020, se enviaron 216 invitaciones por correo electrónico y respondieron la encuesta 182 pediatras (tasa de respuesta: 84 %). Las características de la población se describen en la *Tabla 1*.

Con respecto a las fuentes de información utilizadas, la mayoría eligió más de una fuente con los siguientes porcentajes: guías de recomendación o consensos el 91,2 %, otras actualizaciones el 61,5 %, trabajos originales el 23,1 % y recomendaciones de colegas y especialistas el 17 %.

El 86,8 % (n = 158) refirió haber realizado en los últimos 5 años una actualización bibliográfica sobre la diarrea aguda, de los cuales el 65,4 % (n = 119) la efectuó en los últimos 2 años.

En la *Tabla 2* se describe la frecuencia de prescripción de fármacos en porcentaje de respuesta de acuerdo a la escala de Likert.

La frecuencia de indicación de los líquidos para prevenir la deshidratación y la recomendación de cambios de alimentación se detallan en la *Tabla 3*.

En la *Tabla 4* se describe la frecuencia de recomendación de las medidas de prevención e higiene.

TABLA 2. Frecuencia en porcentaje de utilización de fármacos (n = 182)

Respuestas (expresadas en porcentajes)	Nunca	Raramente	A veces	Frecuentemente	Siempre
Fórmulas de rehidratación oral ⁺	2,7	4,4	19,8	53,3	19,8
Antieméticos*	18,1	35,7	37,4	8,8	0
Antiácidos y/o protectores gástricos ^{&}	29,1	27,5	33,5	9,9	0
Probióticos [#]	45,6	18,7	26,4	7,7	1,6
Cinc	46,8	22,5	27,5	2,7	0,5
Antidiarreicos [°]	92,4	6	1,6	0	0
Antibióticos empíricos	95,6	4,4	0	0	0
Antiespasmódicos	98,9	1,1	0	0	0

+ Sales de OMS: 84,5 % (n = 147) y Pedialyte® 44,8 % (n = 78).

* Metoclopramida 88,6 % (n = 132) y ondansetrón 23,5 % (n = 35).

& Ranitidina 72,70 % (n = 93), inhibidores de la bomba de protones 21,90 % (n = 28), hidróxido de aluminio 20,30 % (n = 26), sucralfato 15,60 % (n = 20).

Saccharomyces boulardii 71,1 % (n = 69), *Bacillus clausii* 56,7 % (n = 55) y otros 7,20 % (n = 7).

° Crema de bismuto (n = 11), loperamida (n = 3) y carbón activado (n = 1).

TABLA 3. Frecuencia en porcentaje de indicación de otros líquidos para prevenir la deshidratación y recomendaciones de cambio de alimentación (n = 182)

Respuestas (expresadas en porcentajes)	Nunca	Raramente	A veces	Frecuentemente	Siempre
Líquidos para prevenir la deshidratación					
Leche materna	2,2	1,1	1,1	14,9	80,7
Agua potable	10,4	4,9	12,1	23,6	49
Fórmulas lácteas	18,1	9,9	23,1	26,9	22
Bebida isotónica	43,3	23,9	20,6	11,1	1,1
Producto lácteo con probióticos	57,7	17,6	20,3	2,8	1,6
Agua de arroz	56,3	16,6	16,6	8,3	2,2
Caldo casero colado	55,8	15,5	15,5	11,5	1,7
Yogur	74	10,5	9,9	3,9	1,7
Té común	79	10,5	6,1	4,4	0
Gaseosas	94,4	3,9	1,7	0	0
Cambios en la alimentación					
Realimentación precoz (evitar ayuno)	6	2,2	4,4	35,7	51,7
Dieta hipofermentativa	3,8	5,5	17,6	33	40,1
Leche y fórmulas lácteas deslactosadas	25,3	33	34,1	6,6	1
Leche de vaca o leche de fórmula diluida	81,2	11,6	6,6	0,6	0
Ayuno	86,1	9,4	2,8	1,7	0

En cuanto a las asociaciones evaluadas entre las prescripciones de los fármacos y las características de los encuestados, en la *Tabla 5* se describe el análisis univariado para las prescripciones de antieméticos, antiácidos y/o protectores gástricos, probióticos y cinc.

Cuando se realizó el análisis multivariado, trabajar en guardia y la edad mayor de 40 años se asociaron en forma significativa con la prescripción de antiácidos y/o protectores gástricos (OR: 2,60; IC95%: 1,22-5,54 y OR: 2,6; IC95%:1,22-5,61, respectivamente).

El ámbito privado como área principal de desempeño y la edad mayor de 40 años se asociaron con la prescripción de probióticos (OR: 3,05; IC95%: 1,56-5,94 y OR: 3,03; IC95%: 1,34-6,83, respectivamente).

La edad mayor de 40 años se asoció con la menor prescripción de cinc (OR: 0,39; IC95%: 0,17-0,87). El resto de las variables no fueron significativas en el análisis multivariado.

DISCUSIÓN

Este estudio permitió evaluar los patrones de prescripción utilizados por los pediatras para el manejo ambulatorio de la diarrea aguda en menores de 5 años.

La mayoría de los pediatras encuestados fueron mujeres y un poco más de la mitad eran mayores de 40 años. Las áreas principales de desempeño fueron el sector ambulatorio y el sistema público.

En cuanto a las fuentes de información utilizadas, la mayoría refirió consultar guías de recomendación o consensos; y también otras actualizaciones (Programa Nacional de Actualización Pediátrica [PRONAP], UpToDate y Medscape, entre otros).

En relación con el manejo farmacológico, la terapia de rehidratación oral ha sido la primera línea de tratamiento para prevenir la deshidratación.^{7,16,19} En este sentido, la mayor parte de los encuestados refirió que utilizaba las

fórmulas de rehidratación oral, en concordancia con las recomendaciones internacionales.

Con respecto al tratamiento de síntomas asociados como náuseas y vómitos, existen controversias en las recomendaciones en referencia al manejo farmacológico. Las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no avalan el uso de antieméticos,⁷ sin embargo, las guías europeas refieren que podría ser efectivo el tratamiento con ondansetrón, ya que ha demostrado reducir la tasa de hospitalización y el uso de terapia intravenosa.¹² No obstante, también han alertado sobre algunos eventos adversos, tales como el aumento en las deposiciones y alteraciones cardiológicas.¹³ En nuestro estudio, la tasa de utilización de antieméticos fue poco frecuente y es de destacar que la mayoría refirió indicar metoclopramida, de la cual existe poca evidencia para su uso en los vómitos asociados a los cuadros de diarrea, condición que se suma a que esta medicación tiene efectos sedantes que podrían interferir con la rehidratación.^{3,12}

Con respecto a los antiácidos y protectores gástricos para los vómitos, a pesar de que las guías no sugieren específicamente su uso, en nuestro estudio se observa su utilización, principalmente la ranitidina. Además, observamos que presentó asociación significativa con trabajar en el ámbito de guardia y la mayor edad del profesional. Esto podría deberse a que dichos fármacos están disponibles para su uso eventual en pacientes que consultan por vómitos en el área de urgencias, sumado a la experiencia del profesional, con el objetivo de mejorar la tolerancia oral.

En cuanto al uso de probióticos, Guarino y cols. realizaron una investigación en niños con diarrea leve y observaron que la administración redujo la duración de la diarrea.²⁰ Otros estudios sostienen que son útiles para disminuir la duración de la diarrea aguda por rotavirus y prevenir la diarrea asociada a antibióticos, y no han mostrado utilidad para la diarrea bacteriana.^{5,21-23} En términos generales, los probióticos tienen un

TABLA 4. Frecuencia de recomendación de medidas de prevención e higiene en el manejo ambulatorio de la diarrea aguda (n = 182)

Respuestas (expresadas en porcentajes)	Nunca	Raramente	A veces	Frecuentemente	Siempre
Lavado de manos	0	0,6	2,7	8,2	88,5
Lavado de frutas y verduras	0	1,7	7,1	10,4	80,8
Cocción y conservación adecuadas de los alimentos	0,6	0,6	3,8	9,3	85,7
Consumo de agua potable	0	0	3,3	7,1	89,6
Manipulación de los pañales (si corresponde)	0,5	3,3	7,2	11	78
Suspensión de la actividad escolar hasta resolver los síntomas	0	1,6	7,7	13,7	77

papel importante en el equilibrio inmunológico en el tracto gastrointestinal.²⁴ Entre sus acciones, se describen la mejora de la microbiota alterada, la inhibición competitiva de patógenos, efectos inmunomoduladores y la regulación de la motilidad intestinal. La literatura de los últimos años sugiere que los probióticos han ganado un papel como tratamiento adyuvante de la gastroenteritis infantil.^{9,14,25}

La prescripción de probióticos en nuestro estudio se observó en un tercio de los encuestados y se asoció significativamente con trabajar en el ámbito privado y la mayor edad del profesional. Si bien no hemos podido demostrar a qué se debe este patrón de prescripción, resulta plausible considerar que el acceso a este medicamento sea más favorable para las familias del sector privado, sumado a las experiencias de los profesionales.

TABLA 5. Asociación entre la indicación de tratamiento farmacológico y las características de los pediatras

Prescripción		Sí (%)	No (%)	Odds ratio	Intervalo de confianza del 95%
Antieméticos					
Edad >40 años	Sí	43 (42,6 %)	58 (57,4 %)	0,65	0,36-1,18
	No	40 (49,4 %)	41 (50,6 %)		
Hijos	Sí	54 (46,5 %)	62 (53,5 %)	1,04	0,56-1,91
	No	30 (45,4 %)	36 (54,6 %)		
Trabaja en ámbito privado	Sí	37 (50,7 %)	36 (49,3 %)	1,39	0,76-2,53
	No	45 (42,4 %)	61 (57,6 %)		
Actualización en últimos 5 años	Sí	74 (46,8 %)	84 (53,2 %)	1,23	0,51-2,94
	No	10 (41,7 %)	14 (58,3 %)		
Trabaja en guardia	Sí	22 (55 %)	18 (45 %)	1,6	0,79-3,2
	No	60 (43,2 %)	79 (56,8 %)		
Antiácidos y protectores gástricos					
Edad >40 años	Sí	55 (55,6 %)	44 (44,4 %)	3,07	1,65-5,7
	No	24 (28,9 %)	59 (71,1 %)		
Hijos	Sí	60 (51,7 %)	56 (48,3 %)	2,65	1,39-5,05*
	No	19 (28,8 %)	47 (71,2 %)		
Trabaja en ámbito privado	Sí	36 (49,3 %)	37 (50,7 %)	1,54	0,84-2,81
	No	41 (38,7 %)	65 (61,3 %)		
Actualización en últimos 5 años	Sí	65 (41,1 %)	93 (58,9 %)	0,49	0,20-1,19
	No	14 (58,3 %)	10 (41,7 %)		
Trabaja en guardia	Sí	23 (57,5 %)	17 (42,5 %)	2,12	1,04-4,34
	No	54 (38,8 %)	85 (61,2 %)		
Probióticos					
Edad >40 años	Sí	46 (46,5 %)	53 (53,5 %)	2,92	1,53-5,58
	No	19 (22,9 %)	64 (77,1 %)		
Hijos	Sí	49 (42,2 %)	67 (57,8 %)	2,18	1,16-4,47*
	No	16 (24,2 %)	50 (75,8 %)		
Trabaja en ámbito privado	Sí	37 (50,7 %)	36 (49,3 %)	2,86	1,52-5,37
	No	28 (26,4 %)	78 (73,6 %)		
Actualización en últimos 5 años	Sí	56 (35,4 %)	102 (64,6 %)	0,91	0,37-2,22
	No	9 (37,5 %)	15 (62,5 %)		
Trabaja en guardia	Sí	17 (42,5 %)	23 (57,5 %)	1,4	0,68-2,87
	No	48 (34,5 %)	91 (65,5 %)		
Cinc					
Edad >40 años	Sí	20 (20,2 %)	79 (79,8 %)	0,33	0,17-0,64
	No	36 (43,4 %)	47 (56,6 %)		
Hijos	Sí	29 (25 %)	87 (75 %)	0,48	0,25-0,91*
	No	27 (40,9 %)	39 (59,1 %)		
Trabaja en ámbito privado	Sí	20 (27,4 %)	53 (72,6 %)	0,76	0,49-1,47
	No	35 (33 %)	71 (67 %)		
Actualización en últimos 5 años	Sí	51 (32,3 %)	107 (67,7 %)	1,81	0,64-5,12
	No	5 (20,8 %)	19 (79,2 %)		
Trabaja en guardia	Sí	11 (20 %)	44 (80 %)	0,81	0,37-1,78
	No	29 (23,4 %)	95 (76,6 %)		

* Sin diferencias significativas en el análisis multivariado.
DE: desviación estándar.

Estudios han demostrado que la suplementación con cinc reduce la gravedad y la duración de la diarrea en menores de 5 años en países en desarrollo, donde la deficiencia de este mineral es común.^{26,27} La OMS recomienda administrar cinc durante 10 a 14 días para todos los niños con diarrea,⁷ si bien cobra una mayor importancia en el manejo de niños que presentan desnutrición y enfermedad diarreica persistente.³ En nuestra serie, el uso de cinc no fue frecuente, lo que podría significar que su utilización puede estar basada en el estado nutricional del niño, aunque esa información no fue indagada en el estudio.

En cuanto a la prescripción de crema de bismuto, una revisión describe el efecto beneficioso para el alivio de la diarrea por diferentes causas, dadas sus propiedades antisecretoras, antiinflamatorias y antibacterianas en adultos con diarrea.²⁸ También se ha observado un efecto antibacterial *in vitro* para *Escherichia coli* productora de la toxina de Shiga entre otros enteropatógenos.^{29,30} Oviedo y cols. demostraron, en un estudio doble ciego, que niños menores de 12 años tratados con solución de rehidratación oral combinada con gel de hidróxido de bismuto redujeron el número de deposiciones y el tiempo de duración de la diarrea comparada con la terapia de rehidratación oral sola.³¹ En concordancia con la escasa bibliografía disponible en pediatría, la prescripción de este fármaco no se utilizó en la población encuestada, aunque es probable que se puedan presentar nuevas recomendaciones como coadyuvante¹⁴ del tratamiento sobre la base de nuevas evidencias.

Con respecto al uso de antiperistálticos tales como la loperamida, no están recomendados en niños, ya que pueden aumentar la gravedad y las complicaciones de la enfermedad particularmente con diarrea invasora,³ y no han mostrado beneficios.¹³ Estas evidencias descriptas podrían ser algunos de los condicionantes sobre la baja prescripción de los antiperistálticos en nuestra serie.

Los antibióticos no están indicados para la mayoría de los niños con diarrea aguda. Su recomendación se limita a casos donde existe un compromiso sistémico o sospecha de sepsis, en pacientes inmunosuprimidos y de acuerdo con la prevalencia local de patógenos.^{12,15} La prescripción empírica de antibióticos fue infrecuente en nuestra serie en concordancia con las recomendaciones vigentes.

Con relación a otros líquidos sugeridos para prevenir la deshidratación, la OMS refiere que

se deben indicar los líquidos que contienen sal a los fines de prevenir la hiponatremia. Los fluidos no recomendados incluyen gaseosas, jugos endulzados, café, té e infusiones medicinales, ya que pueden tener efectos diuréticos y purgantes.⁷ En este estudio, se ha observado que la indicación más frecuente fue la lactancia, el agua potable y la fórmula láctea, seguida por bebidas isotónicas, caldo colado y agua de arroz. Es probable que estos patrones de prescripción se deban a pautas culturales de la población atendida y a las experiencias de los profesionales.

Se ha recomendado la realimentación temprana para mejorar la regeneración epitelial, promover la recuperación de disacaridasas, absorción de nutrientes y ganancia ponderal. Tiene una ventaja nutricional significativa especialmente en niños desnutridos.³² Las guías de la OMS la recomiendan junto a las SRO;⁷ en concordancia con ello, la mayoría refirió indicar una realimentación precoz y evitar el ayuno.

Con respecto al tipo de dieta, se recomienda continuar con la alimentación habitual acorde a la edad,¹⁵ solo se sugiere el aumento del número de raciones fraccionadas diarias y el aumento del aporte calórico y en micronutrientes esenciales.³ Sin embargo, en nuestra serie, la mayoría de los encuestados refirió indicar una dieta hipofermentativa, que puede ser hipocalórica y pobre en grasas y proteínas.

Hoy en día, no se recomienda el uso sistemático de alimentos sin lactosa durante la diarrea aguda.¹² La mayoría de los lactantes no presentan síntomas ni signos clínicos atribuibles a mala absorción por déficit de lactasa.¹⁵ Sin embargo, existe alguna evidencia de que los alimentos sin lactosa pueden disminuir la duración de la diarrea, pero es limitada en pacientes ambulatorios. Por otra parte, la leche con lactosa diluida no redujo la duración de la diarrea, comparada con la leche o productos lácteos sin diluir, pero mostró un potencial para reducir el riesgo de diarrea prolongada o que empeora.¹² En nuestro estudio se observó que aproximadamente un tercio indicaba a veces fórmulas deslactosadas y la mayoría no utilizaba la práctica de diluir la leche.

Un aspecto importante es la educación en salud para fortalecer todas las medidas de higiene y así disminuir el impacto de las diarreas, principalmente bacterianas. Los pediatras encuestados refirieron adherir a las recomendaciones de las medidas de prevención e higiene en la consulta.

Los hábitos de prescripción no solo dependen de la calidad de la evidencia que sostiene una indicación, sino que, además, están influenciados por las experiencias previas, el entrenamiento recibido, la cultura institucional, las creencias y las expectativas de las familias. En este sentido, el estudio realizado por Freedman mostró diferencias de los tratamientos empleados entre médicos estadounidenses y canadienses para el manejo de la hidratación y vómitos por diarrea aguda infantil, demostrando variaciones contextuales.¹⁰

Nuestro estudio presenta debilidades, por ejemplo, se ha realizado solo en una institución. Esto podría no ser representativo de otros ámbitos del sistema de salud, donde algunos lineamientos, el tipo de población y el acceso a medicamentos podrían ser diferentes al momento de prescribir un tratamiento. Por otro lado, no se ha realizado un análisis de confiabilidad; sin embargo, se cumplieron los procesos de validación de forma, contenido y prueba del cuestionario.

Nuestra encuesta intentó recabar hábitos de prescripción de lo que algunos llaman “el mundo real”, en otras palabras, la brecha entre la teoría y la práctica sobre lo que realmente se prescribe y lo que indican las recomendaciones y evidencias disponibles. En este sentido, nuestra encuesta ha sido anónima con el objetivo de mitigar los sesgos de reporte especialmente sobre la base de hábitos y prescripciones con bajo nivel de evidencia para justificar la eficacia de tratamiento.

CONCLUSIONES

Las fórmulas de rehidratación oral, la realimentación precoz, sostener la lactancia o continuar con el uso de fórmulas lácteas fueron las indicaciones más frecuentes en concordancia con las recomendaciones vigentes. Otros coadyuvantes del tratamiento, como el uso de probióticos, se observó en un tercio de los encuestados. Los patrones de prescripción de probióticos, antiácidos y cinc se pueden modificar de acuerdo a la experiencia del profesional y el lugar de desempeño. ■

REFERENCIAS

1. Argentina. Ministerio de salud. Lineamientos técnicos. Fundamentos de la introducción de la vacuna contra rotavirus al calendario nacional de inmunizaciones 2015. [Consulta: 08 de mayo de 2021] Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/fundamentos-de-la-introduccion-de-la-vacuna-contra-rotavirus>
2. Benguigui Y, Bernal C, Figueroa D (eds). Manual de tratamiento de la diarrea en niños. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2008. [Consulta:

- 08 de mayo de 2021] Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51588/9789275329122_spa.pdf?sequence=1
3. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. February 2012. [Consulta: 08 de mayo de 2021] Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-english-2012.pdf>
4. Argentina. Ministerio de salud. Plan de Abordaje Integral de la Enfermedad Diarreica Aguda y Plan de Contingencia de Cólera: Guía para el equipo de salud Nro 8. 2da ed. 2015. [Consulta: 08 de mayo de 2021] Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000063cnt-01-guia-abordaje-colera.pdf>
5. Toca M, Burgos F, Giglio N. Microbiota y ecosistema intestinal. Probióticos ¿por qué y para qué? *Rev Hosp Niños (B Aires)*. 2014;56(255):249-56.
6. Toca MC, Burgos F, Fernández A, Giglio N, et al. Ecosistema intestinal en la infancia: rol de los “bióticos”. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(4):278-85.
7. World Health Organization. The treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health workers. 4th rev. Geneva: World Health Organization, 2005. [Consulta: 16 de julio de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43209>
8. Ravelomanana L, Tsifiregna RL, Rakotomalala LH, Razafimahatombo C, Ravelomana N. Prescription des médecins dans une diarrhée aigue du nourrisson a` Antananarivo, Madagascar. *Med Sante Trop*. 2018; 28(2):182-5.
9. Seo JH, Shim JO, Choe BH, Moon JS, et al. Management of Acute Gastroenteritis in Children: A Survey among Members of the Korean Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(5):431-40.
10. Freedman S, Sivabalasundaram V, Bohn V, Powell EC et al. The treatment of pediatric Gastroenteritis: a comparative analysis of pediatric emergency physicians' practice patterns. *Acad Emerg Med*. 2011;18(1):38-45.
11. Kumar H, Bhat AA, Alwadhi V, Khanna R, et al. Situational Analysis of Management of Childhood Diarrhea and Pneumonia in 13 District Hospitals in India. *Indian Pediatr*. 2021;58(4):332-7.
12. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132-52.
13. Cajacob NJ, Cohen MB. Update on Diarrhea. *Pediatr Rev*. 2016;37(8):313-22.
14. Toca M. Diarrea aguda y crónica. En Sociedad Argentina de Pediatría. PRONAP 2012;3(2):69.
15. Afazani A, Beltramino D, Bruno M, Cairolí H, et al. Diarrea aguda en la infancia. Actualización sobre criterios de diagnóstico y tratamiento. [Consulta: 08 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consenso-de-diarreas-agudas-en-la-infancia.pdf>
16. Gutiérrez Castrellón N, Polanco Allué I, Salazar Lindo E. Manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: un enfoque basado en la evidencia. Guía de práctica clínica Ibero-Latinoamericana. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(3):220.e1-20.

17. Powell EC, Hampers LC. Physician Variation in Test Ordering in the Management of Gastroenteritis in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(10):978-83.
18. Research electronic data capture (REDCap), Vanderbilt University. [Consulta: 17 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://projectredcap.org/about/>
19. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C, Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52(RR-16):1-16.
20. Guarino A, Canani R, Spagnuolo M, Albano F, Di Benedetto L. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;25(5):516-9.
21. Preidis GA, Hill C, Guerrant RL, Ramakrishna BS, et al. Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health. *Gastroenterology.* 2011;140(1):8-14.
22. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003048.
23. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(6):374-82.
24. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician.* 2017;96(3):170-8.
25. Guarino A, Lo Vecchio A, Canani RB. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25(1):18-23.
26. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics.* 2008;121(2):326-36.
27. Lazzerini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;(6):CD005436. Update in: 2013;(1):CD005436.
28. Senderovich H, Vierhout M. Is There a Role for Bismuth in Diarrhea Management? *Rambam Maimonides Med J.* 2021;12(1):e0002.
29. Pitz AM, Park GW, Lee D, Boissy YL, Vinjé J. Antimicrobial activity of bismuth subsalicylate on *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* O157:H7, norovirus, and other common enteric pathogens. *Gut Microbes.* 2015;6(2):93-100.
30. Altinier V, Martín G. Diarrhea Caused by Shiga-Toxigenic *Escherichia Coli*, other Pathogens and HUS. Effects of Bismuth Hydroxide Gel. *Gastroenterol Hepatol Open Access.* 2017;6(1):00178.
31. Oviedo A, Díaz M, Valenzuela ML, Vidal V, et al. Acute Diarrhoea in Children: Determination of Duration Using a Combined Bismuth Hydroxide Gel and Oral Rehydration Solution Therapy vs. Oral Rehydration Solution. *Children (Basel).* 2016;3(4):45.
32. Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, et al. Traitement nutritionnel des diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant. *Arch Pediatr.* 2002;9(6):610-619.

ANEXO ENCUESTA EN LÍNEA

Encuesta a pediatras sobre el manejo ambulatorio de la diarrea aguda en niños menores de 5 años

Le solicitamos colaboración para brindarnos información sobre su experiencia en el tratamiento sintomático de pacientes menores de 5 años con diarrea aguda de manejo ambulatorio.

La participación es voluntaria, anónima y confidencial. Completarla le llevará solo 5 minutos. Los resultados de este estudio ayudarán a generar evidencia científica sobre un tema de gran relevancia en la práctica cotidiana y pueden publicarse a futuro, siempre garantizando el anonimato.

Si está de acuerdo, puede continuar respondiendo el cuestionario.

1. Edad (en años): _____
2. Sexo: 1- Femenino 2- Masculino.
3. ¿Tiene hijos?
4. Número de hijos: _____
5. ¿Tiene otra subespecialidad?: -No -Sí, cuál _____
6. ¿Dónde desempeña su práctica habitual en mayor medida (en término de número de pacientes que atiende semanalmente, excluya el año de pandemia)?
 - Atención ambulatoria privada, obras sociales y prepagas
 - Atención ambulatoria pública
 - Guardia ámbito privado, obras sociales y prepagas
 - Guardia ámbito público
 - Internación privada, obras sociales y prepagas
 - Internación pública
 - Otras
7. ¿Se desempeña además en otra área? (segunda en frecuencia en términos de número de pacientes • que atiende, excluya el año de pandemia):
 - Atención ambulatoria privada, obras sociales y prepagas
 - Atención ambulatoria pública
 - Guardia ámbito privado, obras sociales y prepagas
 - Guardia ámbito público
 - Internación privada, obras sociales y prepagas
 - Internación pública
 - Otras
8. ¿Qué fuente de información utiliza para el tratamiento ambulatorio de la diarrea aguda? Elija una o más opciones
 - Guías de recomendación o consensos (organismos internacionales, sociedades científicas, normas hospitalarias).
 - Trabajos originales (publicaciones en revistas científicas).
 - Recomendaciones de agentes de propaganda médica.
 - Otras actualizaciones (PRONAP, UpToDate, Medscape, etc.).
 - Recomendaciones de colegas y especialistas.
 - Ninguna.
9. ¿Cuándo realizó la última actualización bibliográfica sobre temas relacionados a la diarrea aguda?:
 - Últimos 2 años
 - 2 a 5 años
 - Más de 5 años
 - No realicé
 - No recuerdo

10. ¿En qué medida recomienda los siguientes líquidos para prevenir la deshidratación en el manejo ambulatorio de la diarrea aguda en menores de 5 años?

	Nunca	Raramente	A veces	Frecuentemente	Siempre
-Fórmula de rehidratación oral (OMS-Pedialyte®, etc.)	☐	☐	☐	☐	☐
-Gaseosa	☐	☐	☐	☐	☐
-Bebida isotónica (tipo Gatorade®)	☐	☐	☐	☐	☐
-Agua potable	☐	☐	☐	☐	☐
-Agua de arroz	☐	☐	☐	☐	☐
-Leche materna (si el niño amamanta)	☐	☐	☐	☐	☐
-Fórmulas lácteas	☐	☐	☐	☐	☐
-Té común	☐	☐	☐	☐	☐
-Caldo casero colado	☐	☐	☐	☐	☐
-Yogur	☐	☐	☐	☐	☐
-Producto lácteo con probióticos	☐	☐	☐	☐	☐
-Otros	☐	☐	☐	☐	☐

10.1 En caso de respuesta “A veces”, “Frecuentemente” o “Siempre” a fórmula de rehidratación oral: ¿Cuál/es formula/s de rehidratación oral indica?

- Sales de OMS
- Fórmula de rehidratación oral Pedialyte®

11. ¿En qué medida indica tratamiento farmacológico para tratar los vómitos en el manejo ambulatorio de la diarrea aguda en menores de 5 años?

	Nunca	Raramente	A veces	Frecuentemente	Siempre
Antieméticos	☐	☐	☐	☐	☐
Antiácidos/protectores gástricos	☐	☐	☐	☐	☐

11.1. En caso de respuesta “A veces”, “Frecuentemente” o “Siempre” a antieméticos:

¿Qué antiemético/s indica?

- Metoclopramida
- Ondansetrón

11.2. En caso de respuesta “A veces”, “Frecuentemente” o “Siempre” a antiácidos/protectores gástricos: ¿Qué antiácidos/protectores gástricos indica?

- Hidróxido de aluminio
- Sucralfato
- Ranitidina
- Inhibidores de la bomba de protones

12. ¿En qué medida indica estos fármacos para el tratamiento ambulatorio de la diarrea aguda en menores de 5 años?

	Nunca	Raramente	A veces	Frecuentemente	Siempre
Antibióticos como tratamiento empírico	☐	☐	☐	☐	☐
Probióticos	☐	☐	☐	☐	☐
Antidiarreicos	☐	☐	☐	☐	☐
Cinc	☐	☐	☐	☐	☐
Antiespasmódicos	☐	☐	☐	☐	☐
Otros fármacos	☐	☐	☐	☐	☐

13.1. En caso de respuesta “A veces”, “Frecuentemente” o “Siempre” a probióticos, especifique el probiótico que utiliza:

- *Bacillus clausii* (Enterogermina®)
- *Saccharomyces boulardii* (Floratil®)

13.2. En caso de respuesta “A veces”, “Frecuentemente” o “Siempre” a antidiarreicos:

¿Qué fármaco/s antidiarreico/s indica?

- Crema de bismuto
- Loperamida
- Carbón activado

14. ¿En qué medida realiza cada una de las siguientes recomendaciones de cambio de alimentación para el manejo ambulatorio de la diarrea aguda en menores de 5 años?

	Nunca	Raramente	A veces	Frecuentemente	Siempre
Dieta hipofermentativa	☐	☐	☐	☐	☐
Leche y fórmulas lácteas deslactosadas	☐	☐	☐	☐	☐
Leche de vaca o fórmula láctea diluida	☐	☐	☐	☐	☐
Ayuno	☐	☐	☐	☐	☐
Realimentación precoz (evitar ayuno)	☐	☐	☐	☐	☐
Otros cambios	☐	☐	☐	☐	☐

15. ¿En qué medida recomienda medidas de prevención e higiene en el manejo ambulatorio de la diarrea aguda en menores de 5 años? Elija una o más opciones

	Nunca	Raramente	A veces	Frecuentemente	Siempre
Lavado de manos	☐	☐	☐	☐	☐
Lavado de frutas y verduras	☐	☐	☐	☐	☐
Cocción y conservación adecuadas de los alimentos	☐	☐	☐	☐	☐
Consumo de agua potable	☐	☐	☐	☐	☐
Manipulación de los pañales (si corresponde)	☐	☐	☐	☐	☐
Suspensión de la actividad escolar hasta resolver los síntomas	☐	☐	☐	☐	☐

Outpatient management of childhood acute diarrhea: survey among pediatricians from a children's hospital in the City of Buenos Aires

Vanessa E. Castellano^a , Norberto D. Giglio^a , Anabella C. Pacchiotti^{a,b} , Ángela Gentile^a 

ABSTRACT

Introduction. The management of acute diarrhea is based on preventing dehydration and reducing disease duration and severity.

The study objective was to establish the patterns for the outpatient management of acute diarrhea in children younger than 5 years.

Methods. Observational, analytical study using a self-administered survey among pediatricians from a children's hospital in the Autonomous City of Buenos Aires.

Age, sex, place of work, bibliographic sources, indication of drug and non-drug therapies, and preventive and hygiene measures were recorded. The association between drug prescription and the characteristics of surveyed pediatricians was assessed.

Results. In total, 182/216 pediatricians completed the survey. Their mean age was 42.4 ± 10.24 years; 78.6% were females; 59.2% worked in the public sector; 22.4% worked in the emergency department; and 91.2% consulted guidelines and/or consensuses.

Also, 92.9% prescribed oral rehydration solutions; 46.2%, antiemetics; 43.4%, antacids and/or gastric protectors; 35.7%, probiotics; and 30.7%, zinc. Early food reintroduction was indicated by 91.7%; breastfeeding, by 96.7%; and preventive and hygiene measures, by 96-100%. The multivariate analysis showed an association between age > 40 years and prescribing antacids/gastric protectors (odds ratio [OR]: 2.6; 1.22-5.61), probiotics (OR: 3.03; 1.34-6.83), and zinc (OR: 0.39; 0.17-0.87); between working in the private sector and prescribing probiotics (OR: 3.05; 1.56-5.94); and between working in the emergency department and prescribing antacids/gastric protectors (OR: 2.60; 1.22-5.54).

Conclusions. Treatment was mainly based on hydration, early food reintroduction, and breastfeeding. Age and work sector affected the prescription pattern.

Key words: childhood diarrhea, pediatricians, drug prescriptions, epidemiological surveys.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.46>

To cite: Castellano VE, Giglio ND, Pacchiotti AC, Gentile Á. Outpatient management of childhood acute diarrhea: survey among pediatricians from a children's hospital in the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):46-53.

INTRODUCTION

Acute diarrhea is a major public health problem worldwide. It is one of the leading causes of disease and death in early childhood, especially in developing countries and in children younger than 5 years.^{1,2} For the past 3 decades, its mortality rate has reduced thanks to the use of oral rehydration salts (ORS), breastfeeding promotion, a rapid food reintroduction, a better health status, and rotavirus vaccines.³ However, acute diarrhea is still one of the main causes of morbidity and outpatient visits in pediatrics.⁴

At present, with the emergence of new knowledge, mostly related to gut microbiota and pathophysiology,^{5,6} strategies are focused not only on dehydration prevention and treatment, but also on preventing nutritional damage, reducing disease duration and severity, and avoiding future episodes.⁷

In relation to the outpatient management of acute diarrhea, available data suggest that treatment indication varies significantly.⁸⁻¹¹ Although there are guidelines and recommendations available to approach it,^{7,12-16} certain treatment aspects have been controversial. In this setting, prescription habits¹⁷ applied by pediatricians to manage acute diarrhea may be more relevant.

The objective of this study was to establish the patterns used by pediatricians for the outpatient management of acute diarrhea in children younger than 5 years.

a. Department of Health Protection and Promotion, Area of Epidemiology.

b. Emergency Department. Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Vanessa E. Castellano:
vane0108@hotmail.com

Funding:
This study was funded by an unrestricted grant awarded by Sanofi Aventis, which was used in relation to the survey materials, information technology equipment, and an educational grant awarded to Anabella Pacchiotti, M.D.

Conflict of interest:
V. Castellano, N. Giglio, and Á. Gentile were lecturers in conferences sponsored by Sanofi Aventis in congresses and workshops.

Received: 5-11-2021
Accepted: 9-15-2021

POPULATION AND METHODS

This was an observational, analytical, cross-sectional study to assess prescription patterns used in acute diarrhea.

An online survey was done among certified pediatricians from Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, in the Autonomous City of Buenos Aires, who worked in the outpatient and/or in the emergency department areas in both public and private sectors. Pediatric residents and fellows were excluded.

Every pediatrician who met the inclusion criteria was invited to participate based on the list of workers registered at the hospital. The submission of answers was documented as agreement to participate in the study.

The following variables were recorded: age, sex, having children, specialty, main place of work (private or public, on emergency department, outpatient care or hospitalization), time since their most recent scientific update, and type of bibliography reviewed to manage diarrhea.

A 5-option Likert scale was used based on the frequency of indication of drug and non-drug treatments (hydration and diet) and preventive and hygiene measures. Data were sent and collected using the REDCap^{®18} platform and exported to the STATA[®] statistical software, version 14, for statistical analysis.

The questionnaire was initially tested in 10 subjects to define the most adequate format to capture the expected information. *Annex* shows

the final survey in detail.

Quantitative variables were described as mean and median values, whereas categorical variables, as percentages and their corresponding 95% confidence intervals (CIs). The odds ratio (OR) and its corresponding 95% CI were estimated using univariate and multivariate logistic regression to establish the associations between certain characteristics of surveyed pediatricians (professional experience based on their age, having children, main place of work, and history of bibliographic update in the past 5 years) and drug prescription patterns. Sometimes, Often, and Always answers were regarded as drug use.

This study was approved by the hospital's Research and Teaching Committee and the Research Ethics Committee.

RESULTS

Between September and October 2020, 216 invitations were sent via email; 182 pediatricians completed the survey (response rate: 84%). The characteristics of the population are described in *Table 1*.

In relation to sources of information, most pediatricians selected more than 1, with the following percentages: recommendation guidelines or consensuses, 91.2%; other updates, 61.5%; original articles, 23.1%; and recommendations from colleagues and specialists, 17%.

In addition, 86.8% (n = 158) of pediatricians

TABLE 1. Characteristics of surveyed pediatricians (n = 182)

Characteristic	Variable	Frequency	%
Age in years (mean and SD)	42.48 ± 10.24		
Sex	Female	143	78.6
	Male	39	21.4
Children	Yes	116	63.7
	No	66	36.3
Other subspecialty	Yes*	51	28.3
	No	129	71.7
Main working sector	Outpatient care in the social security and private sector health insurance organizations and private health insurance companies	50	27.9
	Outpatient care in the public sector	41	22.9
	Hospitalization in the public sector	38	21.2
	Emergency department in the public sector	27	15.1
	Emergency department in the private sector	13	7.3
	Hospitalization in the private sector	10	5.6

*Intensive care unit (5), Gastroenterology (4), Infectious Diseases (4), Pediatric outpatient medicine (4), Internal Medicine (2), Epidemiology (2), other (30).

SD: standard deviation.

referred that they had read bibliographic updates about acute diarrhea in the past 5 years; of these, 65.4% (n = 119) did so in the past 2 years.

Table 2 describes the frequency of drug prescription as a response percentage based on the Likert scale.

The frequency of indication of fluids to prevent dehydration and the recommendation of changes in diet are detailed in Table 3.

Table 4 shows the frequency of recommendation regarding preventive and hygiene measures.

In relation to the assessment of an association between drug prescription and the characteristics

of surveyed pediatricians, Table 5 provides an univariate analysis of the prescription of antiemetics, antacids and/or gastric protectors, probiotics, and zinc.

The multivariate analysis showed that working in the emergency department and age older than 40 years were significantly associated with the prescription of antacids and/or gastric protectors (OR: 2.60; 95% CI: 1.22-5.54; and OR: 2.6; 95% CI: 1.22-5.61, respectively).

Working mainly in the private sector and age older than 40 years were associated with prescribing probiotics (OR: 3.05; 95% CI: 1.56-5.94; and OR: 3.03; 95% CI: 1.34-6.83, respectively).

TABLE 2. Frequency (as percentage) of drug use (n = 182)

Answers (expressed as percentage)	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
Oral rehydration solutions [†]	2.7	4.4	19.8	53.3	19.8
Antiemetics*	18.1	35.7	37.4	8.8	0
Antacids and/or gastric protectors ^{&}	29.1	27.5	33.5	9.9	0
Probiotics [#]	45.6	18.7	26.4	7.7	1.6
Zinc	46.8	22.5	27.5	2.7	0.5
Antidiarrheal agent [°]	92.4	6	1.6	0	0
Empiric use of antibiotics	95.6	4.4	0	0	0
Antispasmodics	98.9	1.1	0	0	0

[†] WHO salts: 84.5% (n = 147) and Pedialyte® 44.8% (n = 78).

* Metoclopramide 88.6% (n = 132) and ondansetron 23.5% (n = 35).

[&] Ranitidine 72.70% (n = 93), proton pump inhibitors 21.90% (n = 28), aluminum hydroxide 20.30% (n = 26), sucralfate 15.60% (n = 20).

[#] *Saccharomyces boulardii* 71.1% (n = 69), *Bacillus clausii* 56.7% (n = 55), and other 7.20% (n = 7).

[°] Bismuth cream (n = 11), loperamide (n = 3), and activated charcoal (n = 1).

TABLE 3. Frequency (as percentage) of other fluids indicated to prevent dehydration and recommendations for changes in diet (n = 182)

Answers (expressed as percentage)	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
Fluids to prevent dehydration					
Breast milk	2.2	1.1	1.1	14.9	80.7
Drinking water	10.4	4.9	12.1	23.6	49
Milk formulas	18.1	9.9	23.1	26.9	22
Isotonic drinks	43.3	23.9	20.6	11.1	1.1
Dairy product containing probiotics	57.7	17.6	20.3	2.8	1.6
Rice water	56.3	16.6	16.6	8.3	2.2
Strained broth (homemade)	55.8	15.5	15.5	11.5	1.7
Yogurt	74	10.5	9.9	3.9	1.7
Regular tea	79	10.5	6.1	4.4	0
Soda	94.4	3.9	1.7	0	0
Changes in diet					
Early food reintroduction (avoid fasting)	6	2.2	4.4	35.7	51.7
Low-fermentation diet	3.8	5.5	17.6	33	40.1
Lactose-free formula and milk	25.3	33	34.1	6.6	1
Cow's milk or diluted formula	81.2	11.6	6.6	0.6	0
Fasting	86.1	9.4	2.8	1.7	0

Age older than 40 years showed an association with a lower prescription of zinc (OR: 0.39; 95% CI: 0.17-0.87). The remaining variables did not show a significant value in the multivariate analysis.

DISCUSSION

This study allowed to establish the prescription patterns applied by pediatricians for the outpatient management of acute diarrhea in children younger than 5 years.

Most surveyed pediatricians were females, and a little more than 50% were older than 40 years. Their main practice was in the outpatient area of the public sector.

In relation to the sources of information, most pediatricians referred that they reviewed recommendation guidelines or consensuses and also other updates (National Pediatric Update Program [*Programa Nacional de Actualización Pediátrica*, PRONAP], UpToDate, and Medscape, among others).

In relation to drug management, oral rehydration therapy was used as the first line of treatment to prevent dehydration.^{7,16,19} In this study, most surveyed pediatricians stated that they used oral rehydration solutions, which is consistent with international recommendations.

The recommendations for the treatment of associated symptoms, including nausea and vomiting, are controversial in terms of drug management. The World Health Organization (WHO) does not support the use of antiemetics;⁷ however, the European guidelines indicate that ondansetron may be effective because it has demonstrated a reduction in the rate of hospitalization and intravenous therapy use.¹² Notwithstanding this, they have also warned about certain adverse events, including increased bowel movements and cardiac alterations.¹³ In our study, the rate of antiemetics use was infrequent. Also, it is worth

noting that most pediatricians indicated that they prescribed metoclopramide, for which there is little evidence in relation to its effectiveness for diarrhea-associated vomiting, in addition to the fact that this drug has sedative effects that may interfere with rehydration.^{3,12}

In terms of antacids and gastric protectors indication for vomiting, although the guidelines do not specifically suggest their use, our study showed that ranitidine is used most of the times. In addition, this showed a significant association with working on call and an older age. This may be because these drugs are available for their eventual use in the emergency area in patients who have vomiting, in addition to health care providers' experience, whose goal is to improve oral tolerance.

In relation to probiotics, Guarino et al. conducted a study in children with mild diarrhea and observed that probiotics administration reduced diarrhea duration.²⁰ Other studies suggest that probiotics are useful to reduce acute diarrhea caused by rotavirus and prevent antibiotic-associated diarrhea, but they have not demonstrated to be useful in bacterial diarrhea.^{5,21-23} In general terms, probiotics play a major role in the gut immune balance.²⁴ Probiotic activities include improving an altered microbiota, inhibiting pathogens in a competitive manner, having immunomodulatory effects, and regulating intestinal motility. According to recent bibliography, probiotics have gained a bigger role as adjuvant therapy for childhood gastroenteritis.^{9,14,25}

In our study, probiotics were prescribed by one third of surveyed pediatricians and this was significantly associated with working in the private sector and an older age. Although we were not able to demonstrate the reason for such prescription pattern, most likely, access to this drug is more favorable among families attending

TABLE 4. Frequency of recommendations regarding preventive and hygiene measures for the outpatient management of acute diarrhea (n = 182)

Answers (expressed as percentage)	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
Hand washing	0	0.6	2.7	8.2	88.5
Washing fruits and vegetables	0	1.7	7.1	10.4	80.8
Adequate food cooking and storing	0.6	0.6	3.8	9.3	85.7
Drinking water consumption	0	0	3.3	7.1	89.6
Diaper handling (if applicable)	0.5	3.3	7.2	11	78
Missing school until symptom resolution	0	1.6	7.7	13.7	77

the private sector, in addition to health care providers' experience.

Other studies have demonstrated that zinc supplementation reduces diarrhea severity and duration among children younger than 5 years

in developing countries, where zinc deficiency is common.^{26,27} The WHO recommends zinc administration for 10-14 days in all children with diarrhea;⁷ however, this use gains relevance in the management of children with malnutrition and

TABLE 5. Association between drug treatment prescription and characteristics of pediatricians

Prescription		Yes (%)	No (%)	Odds ratio	95% confidence interval
Antiemetics					
Age > 40 years	Yes	43 (42.6%)	58 (57.4%)	0.65	0.36-1.18
	No	40 (49.4%)	41 (50.6%)		
Children	Yes	54 (46.5%)	62 (53.5%)	1.04	0.56-1.91
	No	30 (45.4%)	36 (54.6%)		
Working in the private sector	Yes	37 (50.7%)	36 (49.3%)	1.39	0.76-2.53
	No	45 (42.4%)	61 (57.6%)		
Update in the past 5 years	Yes	74 (46.8%)	84 (53.2%)	1.23	0.51-2.94
	No	10 (41.7%)	14 (58.3%)		
Working in the emergency department	Yes	22 (55%)	18 (45%)	1.6	0.79-3.2
	No	60 (43.2%)	79 (56.8%)		
Antacids and/or gastric protectors					
Age > 40 years	Yes	55 (55.6%)	44 (44.4%)	3.07	1.65-5.7
	No	24 (28.9%)	59 (71.1%)		
Children	Yes	60 (51.7%)	56 (48.3%)	2.65	1.39-5.05*
	No	19 (28.8%)	47 (71.2%)		
Working in the private sector	Yes	36 (49.3%)	37 (50.7%)	1.54	0.84-2.81
	No	41 (38.7%)	65 (61.3%)		
Update in the past 5 years	Yes	65 (41.1%)	93 (58.9%)	0.49	0.20-1.19
	No	14 (58.3%)	10 (41.7%)		
Working in the emergency department	Yes	23 (57.5%)	17 (42.5%)	2.12	1.04-4.34
	No	54 (38.8%)	85 (61.2%)		
Probiotics					
Age > 40 years	Yes	46 (46.5%)	53 (53.5%)	2.92	1.53-5.58
	No	19 (22.9%)	64 (77.1%)		
Children	Yes	49 (42.2%)	67 (57.8%)	2.18	1.16-4.47*
	No	16 (24.2%)	50 (75.8%)		
Working in the private sector	Yes	37 (50.7%)	36 (49.3%)	2.86	1.52-5.37
	No	28 (26.4%)	78 (73.6%)		
Update in the past 5 years	Yes	56 (35.4%)	102 (64.6%)	0.91	0.37-2.22
	No	9 (37.5%)	15 (62.5%)		
Working in the emergency department	Yes	17 (42.5%)	23 (57.5%)	1.4	0.68-2.87
	No	48 (34.5%)	91 (65.5%)		
Zinc					
Age > 40 years	Yes	20 (20.2%)	79 (79.8%)	0.33	0.17-0.64
	No	36 (43.4%)	47 (56.6%)		
Children	Yes	29 (25%)	87 (75%)	0.48	0.25-0.91*
	No	27 (40.9%)	39 (59.1%)		
Working in the private sector	Yes	20 (27.4%)	53 (72.6%)	0.76	0.49-1.47
	No	35 (33%)	71 (67%)		
Update in the past 5 years	Yes	51 (32.3%)	107 (67.7%)	1.81	0.64-5.12
	No	5 (20.8%)	19 (79.2%)		
Working in the emergency department	Yes	11 (20%)	44 (80%)	0.81	0.37-1.78
	No	29 (23.4%)	95 (76.6%)		

* No significant differences in multivariate analysis.

SD: standard deviation.

persistent diarrhea.³ In our series, zinc use was infrequent. This may mean that its use may be based on the child's nutritional status, although such information was not collected in our study.

In relation to bismuth cream prescription, a review described its beneficial effect to relieve diarrhea caused by different factors, given its antisecretory, antiinflammatory, and antibacterial properties in adults with diarrhea.²⁸ An antibacterial effect has also been observed *in vitro* for Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, among other enteropathogens.^{29,30} In their double blind study, Oviedo et al. demonstrated that children younger than 12 years treated with oral rehydration solution and bismuth hydroxide gel had a reduction in the number of bowel movements and duration of diarrhea compared to oral rehydration solution alone.³¹ Consistent with the little bibliography available in pediatrics, bismuth was not prescribed by the surveyed population. However, new recommendations for its use as an adjuvant therapy¹⁴ may be issued based on new evidence.

Antiperistaltic agents, like loperamide, are not recommended in children because they may increase disease severity and complications, especially in the case of invasive diarrhea,³ and their benefits have not been demonstrated.¹³ The above evidence depicts some of the reasons for the low prescription of antiperistaltic agents in our series.

Antibiotics are not indicated for most children with acute diarrhea. Their recommendation is limited to patients with systemic involvement or suspected sepsis, with immunosuppression, and based on local pathogen prevalence.^{12,15} An empiric prescription of antibiotics was uncommon in our series, in agreement with the current recommendations.

In relation to other fluids used to prevent dehydration, the WHO recommends indicating fluids containing salt to prevent hyponatremia. The following fluids are not recommended because they may have diuretic and laxative effect: soda, sweetened juices, coffee, tea, and herbal infusions.⁷ In this study, the most frequent indication was breastfeeding, drinking water, and milk formula, followed by isotonic drinks, strained broth, and rice water. Most likely, such prescription patterns are linked to the cultural factors of the patient population and health care providers' experience.

Early food reintroduction has been recommended to improve epithelial regeneration, promote disaccharidase recovery, nutrient

absorption, and weight gain. It provides a specially significant nutritional benefit to malnourished children.³² The WHO guidelines recommend early food reintroduction together with ORS.⁷ Consistent with this, most pediatricians stated that they indicated an early food reintroduction and no fasting.

In relation to the type of diet, the recommendation is to continue with the usual diet based on age;¹⁵ and a suggestion is to increase the number of daily servings and the calorie and essential micronutrient intake.³ However, in our series, most surveyed pediatricians referred that they indicated a low-fermentation diet, which may be low in calories and poor in fat and proteins.

Nowadays, the systematic use of lactose-free products during acute diarrhea is not recommended.¹² Most infants do not develop clinical signs or symptoms attributable to malabsorption caused by lactase deficiency.¹⁵ However, according to certain evidence, lactose-free products may shorten diarrhea duration, but this is limited in outpatient patients. In addition, diluted milk with lactose did not shorten diarrhea duration compared to undiluted milk or dairy products, but showed a potential to reduce the risk for prolonged or worsening diarrhea.¹² In our study, approximately one third of pediatricians sometimes indicated lactose-free formulas and most did not suggest milk dilution.

An important aspect is health education aimed at strengthening hygiene measures and thus reduce the impact of diarrhea, particularly in the case of bacterial diarrhea. Surveyed pediatricians referred that they adhered to preventive and hygiene measures during patient visits.

Prescription patterns do not depend only on the quality of the evidence supporting an indication; in addition, they are also affected by prior experiences, training, institutional culture, and family beliefs and expectations. In this regard, the study by Freedman found differences in the treatments indicated by American and Canadian physicians for the management of hydration and vomiting in acute diarrhea during childhood, with contextual variations.¹⁰

Our study has certain weaknesses, such as the fact that it was carried out in a single site. This may not be representative of other health care system settings, where certain guidelines, the type of population, and access to drugs may vary at the time of prescribing a treatment. In addition, we did not conduct a reliability analysis;

notwithstanding this, we performed validation processes for form, content, and questionnaire testing.

Our survey was an attempt to collect data about prescription patterns in “the real world,” i.e., to establish the gap between theory and practice in relation to what is actually prescribed and available recommendations and evidence. For this reason, our survey was anonymous in order to mitigate any reporting bias, especially based on prescriptions and patterns with a low level of evidence to warrant treatment effectiveness.

CONCLUSIONS

Oral rehydration solutions, early food reintroduction, continued breastfeeding or milk formula use were the most common indications, consistent with the current recommendations. Other adjuvant therapies, such as probiotics, were mentioned by one third of surveyed pediatricians. The prescription patterns for probiotics, antacids, and zinc may change based on health care providers' experience and their place of work. ■

REFERENCES

1. Argentina. Ministerio de salud. Lineamientos técnicos. Fundamentos de la introducción de la vacuna contra rotavirus al calendario nacional de inmunizaciones 2015. [Accessed on: May 8th, 2021] Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/fundamentos-de-la-introduccion-de-la-vacuna-contra-rotavirus>
2. Benguigui Y, Bernal C, Figueroa D (eds). Manual de tratamiento de la diarrea en niños. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2008. [Accessed on: May 8th, 2021] Available at: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51588/9789275329122_spa.pdf?sequence=1
3. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. February 2012. [Accessed on: May 8th, 2021] Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-english-2012.pdf>
4. Argentina. Ministerio de salud. Plan de Abordaje Integral de la Enfermedad Diarreica Aguda y Plan de Contingencia de Cólera: Guía para el equipo de salud Nro 8. 2^{da} ed. 2015. [Accessed on: May 8th, 2021] Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000063cnt-01-guia-abordaje-colera.pdf>
5. Toca M, Burgos F, Giglio N. Microbiota y ecosistema intestinal. Probióticos ¿por qué y para qué? *Rev Hosp Niños (B Aires)*. 2014;56(255):249-56.
6. Toca MC, Burgos F, Fernández A, Giglio N, et al. Ecosistema intestinal en la infancia: rol de los “bióticos”. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(4):278-85.
7. World Health Organization. The treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health workers. 4th rev. Geneva: World Health Organization, 2005. [Accessed on: July 16th, 2020]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43209>
8. Ravelomanana L, Tsifiregna RL, Rakotomalala LH, Razafimahatombo C, Ravelomana N. Prescription des médecins dans une diarrhée aiguë du nourrisson à Antananarivo, Madagascar. *Med Sante Trop*. 2018;28(2):182-5.
9. Seo JH, Shim JO, Choe BH, Moon JS, et al. Management of Acute Gastroenteritis in Children: A Survey among Members of the Korean Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(5):431-40.
10. Freedman S, Sivabalan Sundaram V, Bohn V, Powell EC et al. The treatment of pediatric gastroenteritis: a comparative analysis of pediatric emergency physicians' practice patterns. *Acad Emerg Med*. 2011;18(1):38-45.
11. Kumar H, Bhat AA, Alwadhi V, Khanna R, et al. Situational Analysis of Management of Childhood Diarrhea and Pneumonia in 13 District Hospitals in India. *Indian Pediatr*. 2021;58(4):332-7.
12. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132-52.
13. Cajacob NJ, Cohen MB. Update on Diarrhea. *Pediatr Rev*. 2016;37(8):313-22.
14. Toca M. Diarrea aguda y crónica. In Sociedad Argentina de Pediatría. PRONAP 2012;3(2):69.
15. Afazani A, Beltramino D, Bruno M, Cairolí H, et al. Diarrea aguda en la infancia. Actualización sobre criterios de diagnóstico y tratamiento. [Accessed on: May 8th, 2021]. Available at: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consenso-de-diarreas-agudas-en-la-infancia.pdf>
16. Gutiérrez Castrellón N, Polanco Allué I, Salazar Lindo E. Manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: un enfoque basado en la evidencia. Guía de práctica clínica Ibero-Latinoamericana. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(3):220.e1-20.
17. Powell EC, Hampers LC. Physician Variation in Test Ordering in the Management of Gastroenteritis in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(10):978-83.
18. Research electronic data capture (REDCap), Vanderbilt University. [Accessed on: September 17th, 2021]. Available at: <https://projectredcap.org/about/>
19. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C, Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-16):1-16.
20. Guarino A, Canani R, Spagnuolo M, Albano F, Di Benedetto L. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;25(5):516-9.
21. Preidis GA, Hill C, Guerrant RL, Ramakrishna BS, et al. Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health. *Gastroenterology*. 2011;140(1):8-14.
22. Allen SJ, Okoko B, Martínez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003048.
23. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(6):374-82.
24. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician*. 2017;96(3):170-8.
25. Guarino A, Lo Vecchio A, Canani RB. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25(1):18-23.

26. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics*. 2008;121(2):326-36.
27. Lazzerini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;(6):CD005436. Update in: 2013;(1):CD005436.
28. Senderovich H, Vierhout M. Is There a Role for Bismuth in Diarrhea Management? *Rambam Maimonides Med J*. 2021;12(1):e0002.
29. Pitz AM, Park GW, Lee D, Boissy YL, Vinjé J. Antimicrobial activity of bismuth subsalicylate on *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* O157:H7, norovirus, and other common enteric pathogens. *Gut Microbes*. 2015;6(2):93-100.
30. Altinier V, Martín G. Diarrhea Caused by Shiga-Toxigenic *Escherichia Coli*, other Pathogens and HUS. Effects of Bismuth Hydroxide Gel. *Gastroenterol Hepatol Open Access*. 2017;6(1):00178.
31. Oviedo A, Díaz M, Valenzuela ML, Vidal V, et al. Acute Diarrhoea in Children: Determination of Duration Using a Combined Bismuth Hydroxide Gel and Oral Rehydration Solution Therapy vs. Oral Rehydration Solution. *Children (Basel)*. 2016;3(4):45.
32. Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, et al. Traitement nutritionnel des diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant. *Arch Pediatr*. 2002;9(6):610-619.

ANNEX ONLINE SURVEY

Survey for pediatricians about the outpatient management of acute diarrhea in children younger than 5 years

We would like you to provide information about your experience in the outpatient management of symptoms in patients younger than 5 years with acute diarrhea.

Your participation is voluntary, anonymous, and confidential. Completing the survey will take you 5 minutes. The results of this study will help to develop scientific evidence about a highly significant topic in everyday practice and may be published in the future; your information will remain anonymous.

If you agree, you may continue to the questionnaire.

1. Age (years old): ____
2. Sex: 1- Female 2- Male
3. Do you have children?
4. Number of children: .
5. Do you practice other subspecialty?: -No -Yes, which one? ____
6. In which sector do you work most of the time? (In terms of number of patients you see on a weekly basis, excluding the year of the pandemic)
 - Outpatient care in the sector of workers' unions health insurance organizations and private health insurance companies
 - Outpatient care in the public sector
 - Emergency department in the social security and private sector
 - Emergency department
 - Hospitalization in the social security and private sector
 - Hospitalization in the public sector
 - Other
7. Do you also work in other area? (Second in order of frequency in terms of number of patients you see on a weekly basis, excluding the year of the pandemic)
 - Outpatient care in the sector of workers' unions health insurance organizations and private health insurance companies
 - Outpatient care in the public sector
 - Emergency department in the social security and private sector
 - Emergency department in the public sector
 - Hospitalization in the in the social security and private sector
 - Hospitalization in the public sector
 - Other
8. What source of information do you use for the outpatient management of acute diarrhea? You may select one or more options.
 - Recommendation guidelines or consensuses (international organizations, scientific societies, hospital protocols)
 - Original articles (publications in scientific journals)
 - Recommendations from pharmaceutical sales representatives
 - Other updates (PRONAP, UpToDate, Medscape, etc.).
 - Recommendations from colleagues and specialists.
 - None

9. When did you read the most recent bibliographic update about acute diarrhea-related topics?

- In the past 2 years
- Between 2 and 5 years ago
- More than 5 years ago
- I did not do it
- I do not remember

10. To what extent do you recommend the following to prevent dehydration in the outpatient management of acute diarrhea in children younger than 5 years?

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
-Oral rehydration solution (WHO-Pedialyte®, etc.)	☐	☐	☐	☐	☐
-Soda	☐	☐	☐	☐	☐
-Isotonic drink (e.g., Gatorade®)	☐	☐	☐	☐	☐
-Drinking water	☐	☐	☐	☐	☐
-Rice water	☐	☐	☐	☐	☐
-Breast milk (if the child is breastfeeding)	☐	☐	☐	☐	☐
-Milk formulas	☐	☐	☐	☐	☐
-Regular tea	☐	☐	☐	☐	☐
-Strained broth (homemade)	☐	☐	☐	☐	☐
-Yogurt	☐	☐	☐	☐	☐
-Dairy product containing probiotics	☐	☐	☐	☐	☐
-Other	☐	☐	☐	☐	☐

10.1 If you answered Sometimes, Often or Always to oral rehydration solution:

Which oral rehydration solution do you prescribe?

- WHO salts
- Pedialyte® oral rehydration solution

11. To what extent do you indicate drug therapy for vomiting in the outpatient management of acute diarrhea in children younger than 5 years?

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
Antiemetics	☐	☐	☐	☐	☐
Antacids/gastric protectors	☐	☐	☐	☐	☐

11.1. If you answered Sometimes, Often or Always to antiemetics:

Which antiemetics do you prescribe?

- Metoclopramide
- Ondansetron

11.2. If you answered Sometimes, Often or Always to antacids/gastric protectors:

Which antacids/gastric protectors do you prescribe?

- Aluminum hydroxide
- Sucralfate
- Ranitidine
- Proton pump inhibitors

12. To what extent do you indicate these drugs for the outpatient management of acute diarrhea in children younger than 5 years?

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
Empiric use of antibiotics	☐	☐	☐	☐	☐
Probiotics	☐	☐	☐	☐	☐
Antidiarrheal agents	☐	☐	☐	☐	☐
Zinc	☐	☐	☐	☐	☐
Antispasmodics	☐	☐	☐	☐	☐
Other drugs	☐	☐	☐	☐	☐

13.1. If you answered Sometimes, Often or Always to probiotics, please specify the one you use:

- *Bacillus clausii* (Enterogermina®)
- *Saccharomyces boulardii* (Floratil®)

13.2. If you answered Sometimes, Often or Always to antidiarrheal agents:

Which antidiarrheal agents do you prescribe?

- Bismuth cream
- Loperamide
- Activated charcoal

14. To what extent do you recommend each of the following changes in diet for the outpatient management of acute diarrhea in children younger than 5 years?

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
Low-fermentation diet	☐	☐	☐	☐	☐
Lactose-free formula and milk	☐	☐	☐	☐	☐
Cow's milk or diluted formula	☐	☐	☐	☐	☐
Fasting	☐	☐	☐	☐	☐
Early food reintroduction (avoid fasting)	☐	☐	☐	☐	☐
Other changes	☐	☐	☐	☐	☐

15. To what extent do you indicate preventive and hygiene measures for the outpatient management of acute diarrhea in children younger than 5 years? You may select one or more options.

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
Hand washing	☐	☐	☐	☐	☐
Washing fruits and vegetables	☐	☐	☐	☐	☐
Adequate food cooking and storing	☐	☐	☐	☐	☐
Drinking water consumption	☐	☐	☐	☐	☐
Diaper handling (if applicable)	☐	☐	☐	☐	☐
Missing school until symptom resolution	☐	☐	☐	☐	☐

Baja incidencia de cardiopatía clínicamente significativa en niños en edad escolar tras padecer COVID-19

The low incidence of clinically significant heart disease in school-age children following COVID-19

Adam W. Powell^a , Christopher J. Statile^a , Nicolas L. Madsen^a, Allison A. Divanovic^a, Sean M. Lang^a 

RESUMEN

No es clara la carga de morbilidad de la lesión cardíaca clínicamente evidente secundaria a la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) en los niños en edad escolar. A lo largo de 12 meses, en un importante hospital pediátrico académico en la región del medio oeste de Estados Unidos, hubo 1481 casos de COVID-19 sin hospitalización en niños en edad escolar por lo demás sanos, en quienes se hicieron 195 pruebas cardíacas. Si bien aparecieron hallazgos fortuitos, no se descubrió ninguna patología cardíaca relacionada con la COVID-19. Además, ~3 % de los niños solamente tuvieron síntomas cardíacos agudos que requirieron una evaluación por el área de cardiología pediátrica. Los niños que no fueron hospitalizados por COVID-19 tienen un riesgo muy bajo de desarrollar daño cardíaco clínicamente significativo y son más propensos a presentar hallazgos fortuitos.

Palabras clave: COVID-19, cardiopatías, secuelas, COVID-19 persistente.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.54>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.54>

Cómo citar: Powell AW, Statile CJ, Madsen NL, Divanovic AA, Lang SM. Baja incidencia de cardiopatía clínicamente significativa en niños en edad escolar tras padecer COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):54-57.

INTRODUCCIÓN

La lesión cardíaca clínicamente significativa es una complicación temida en los niños que padecen la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), lo que provoca cancelaciones de actividades deportivas y el desarrollo de múltiples pautas de "regreso a las actividades".¹ Si bien la prevalencia de lesión cardíaca clínicamente significativa tras padecer COVID-19 (definida como miocarditis, inflamación o disfunción del miocardio) parece ser baja en los atletas universitarios competitivos que no requieren hospitalización, no se ha estudiado adecuadamente el daño cardíaco clínicamente significativo en niños en edad escolar no hospitalizados.^{2,3} El objetivo de este estudio fue establecer las características adicionales de la lesión cardíaca clínicamente significativa observada en los niños en edad escolar no hospitalizados que padecieron COVID-19.

MÉTODOS

Se hizo una revisión retrospectiva de las historias clínicas de todos los pacientes en edad escolar (5 a 18 años) no hospitalizados que tuvieron una prueba positiva en COVID-19 hecha en un importante hospital pediátrico académico en la región del medio oeste de Estados Unidos o evaluados por el área de cardiología pediátrica debido a un estudio positivo en COVID-19 en un establecimiento externo, entre el 1 de marzo de 2020 y el 28 de febrero de 2021. Para limitar la participación en el estudio a pacientes con manifestaciones de COVID-19 aguda y evitar a los pacientes con síntomas de COVID-19 persistente, se excluyó a los pacientes evaluados > 2 meses después de la prueba positiva. Se excluyó a los niños con comorbilidades crónicas y síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C, por su sigla en inglés). Se registraron los resultados de las pruebas cardíacas.

El consejo de revisión institucional del hospital aprobó el estudio.

a. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, Estados Unidos. The Heart Institute, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, Estados Unidos.

Correspondencia:

Adam W. Powell: Adam.Powell@cchmc.org

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-7-2021

Aceptado: 2-9-2021

RESULTADOS

En total, se incluyeron en el estudio 1481 pacientes con COVID-19 en edad escolar por lo demás sanos (1413 con prueba positiva en el hospital y 69, fuera del hospital) (*Figura 1*). No hubo muertes en esta cohorte. De los 117 pacientes que consultaron con cardiología, el 44 % (52/117) fueron derivados por síntomas. El 13 % (195/1481) de la cohorte de pacientes con COVID-19 en edad escolar no hospitalizados se sometieron a pruebas cardíacas, entre otras, electrocardiograma, ecocardiograma, concentración sérica de troponina y resonancia magnética cardíaca (RMC). Los resultados de las pruebas cardíacas se muestran en la *Tabla 1*. No hubo casos de patología decisiva relacionada con la COVID-19 (miocarditis, inflamación o disfunción del miocardio).

Los hallazgos notables se muestran en la *Figura 1*. Cabe destacar que un paciente presentó un hallazgo preocupante en el ecocardiograma inicial de dilatación de la arteria coronaria izquierda, pero los tamaños cardíacos observados en la tomografía computada (TC) posterior fueron normales. Se consideró que el ecocardiograma inicial había sido un resultado positivo falso ya que la TC del corazón es más específica para medir las arterias coronarias. Este paciente no recibió ningún tratamiento (p. ej., inmunoglobulina intravenosa, aspirina) y recibió el alta de cardiología cuando se demostró que las arterias coronarias eran normales.

DISCUSIÓN

Entre todos los niños con COVID-19 no hospitalizados, no se encontró ningún caso

TABLA 1. *Evaluación cardíaca para toda la cohorte*

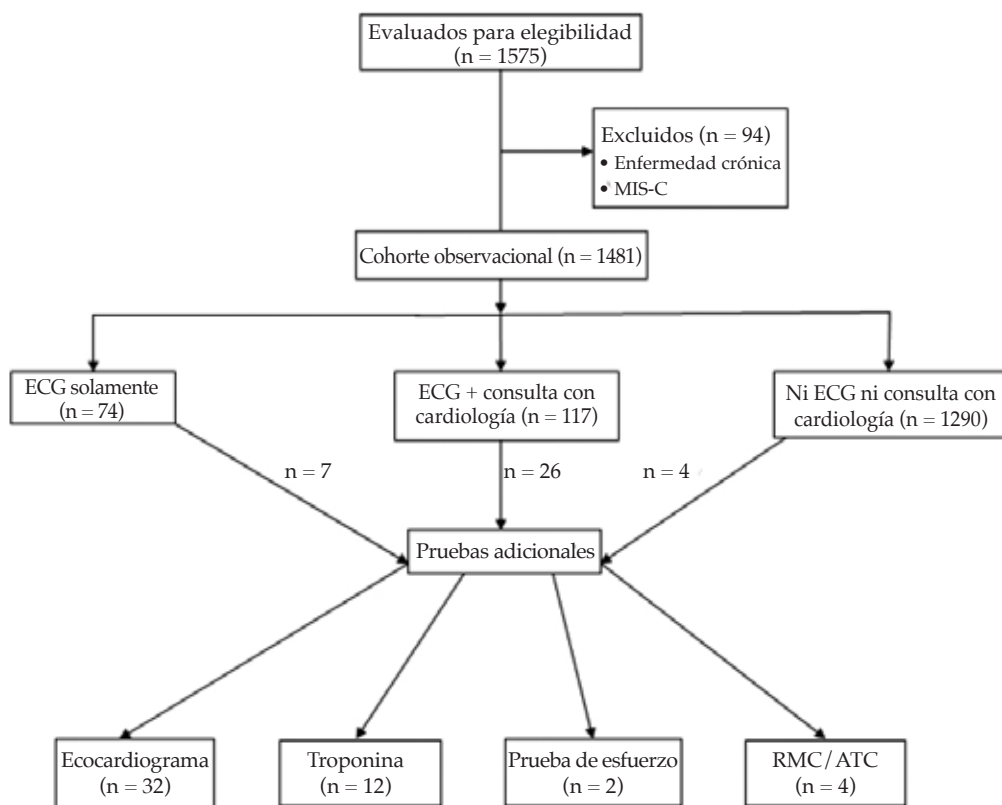
Total de pruebas positivas	1481
Sexo	Masculino 763, Femenino 718
Edad (años), media $\pm$ desviación estándar	13,8 $\pm$ 3,4
Total de consultas con cardiología	117
Total de ECG	191
Ritmo predominante	186 Sinusal
Hallazgos en el ECG	5 Auricular ectópico
	158 Sin hallazgos patológicos
	8 Prolongación del intervalo QT
	4 Cambios inespecíficos en onda T/segmento ST
	3 Eje desviado a la izquierda
	2 Contracciones ventriculares prematuras
	2 Preexcitación ventricular
	2 Dilatación auricular izquierda
	1 Dilatación auricular derecha
	7 Hipertrofia ventricular izquierda
	1 Hipertrofia ventricular derecha
	1 Bloqueo de la rama derecha del haz de His
	1 Ondas Q profundas en derivaciones inferiores/laterales
	1 Contracciones auriculares prematuras
Total de ecocardiogramas	32
Hallazgos	23 Normales
	2 Válvula aórtica bicúspide
	1 Dilatación moderada de la aorta ascendente/raíz aórtica
	1 Dilatación leve de la arteria coronaria derecha
	1 Dilatación leve de la arteria coronaria izquierda
	1 Hipertrofia ventricular izquierda leve
	1 Trabeculaciones leves en el ventrículo izquierdo
	1 Agujero oval persistente
	1 Conducto arterial persistente insignificante
Total de RM/TC cardíaca	4
Total de pruebas de esfuerzo	2
Total de extracciones de troponina T sérica	12
Media $\pm$ desviación estándar (ng/l)	2,0 $\pm$ 2,5 (normal < 15 ng/l)

de patología cardíaca decisiva relacionada con la COVID-19. En cambio, la mayoría de las patologías observadas correspondieron a hallazgos fortuitos (válvula aórtica bicúspide, contracciones ventriculares prematuras) o a resultados positivos falsos (“anomalías” de la arteria coronaria según el ecocardiograma con una TC cardíaca posterior normal). Además, pocos niños en edad escolar con COVID-19 (~3 %)

tienen síntomas agudos que finalmente requieran una evaluación con cardiología. Los patrones de derivación al área de cardiología resultan mayormente del cumplimiento de las pautas de regreso a las actividades, incluida la preocupación por anomalías detectadas en el ECG.⁴

Moulson y col., llevaron a cabo un estudio de cohortes observacional, prospectivo y de gran tamaño con 42 universidades y más de

FIGURA 1. Diagrama de flujo de pacientes con COVID-19 de entre 5 y 18 años de edad y distribución de pruebas y evaluaciones cardíacas en esta cohorte. Los hallazgos notables de la evaluación cardíaca se muestran debajo



Ejemplos de pacientes:

1. Mujer de 15 años, arteria coronaria izquierda levemente dilatada según el ecocardiograma, posteriormente normal según la TC del corazón 2 semanas después, sin seguimiento.
2. Hombre de 18 años, preocupación por origen anómalo de arteria coronaria derecha según el ecocardiograma, normal según la TC del corazón, sin seguimiento.
3. Hombre de 14 años, ondas T anómalas en las derivaciones inferiores y laterales del ECG, normalizadas en la prueba de esfuerzo, hipertrofia ventricular izquierda leve según el ecocardiograma y la RMC, seguimiento programado para control de la hipertrofia ventricular izquierda leve.
4. Hombre de 17 años, dilatación leve de ventrículos izquierdo y derecho con trabeculaciones prominentes en el ventrículo izquierdo según la RMC, seguimiento programado para control de las trabeculaciones en el ventrículo izquierdo.
5. Hombre de 16 años, contracciones ventriculares prematuras frecuentes según el ECG, ecocardiograma normal, supresión de extrasístole ventricular durante la prueba de esfuerzo, se consideró no relacionada con la COVID-19, seguimiento en 6 meses.
6. Dos pacientes con válvula aórtica bicúspide, un paciente con conducto arterial persistente insignificante, hallazgos fortuitos.

Abreviaturas: MIS-C: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (por su sigla en inglés), ECG: electrocardiograma, RMC: resonancia magnética cardíaca, ATC: angiografía por tomografía computada.

3000 atletas universitarios sometidos a una evaluación cardíaca. Ese estudio halló que < 1 % de los atletas con COVID-19 tuvieron afectación cardíaca sin eventos cardíacos adversos relacionados con la COVID-19.² En nuestra cohorte, de menor edad, el hallazgo similar de ausencia de eventos cardíacos inducidos por la COVID-19 no es sorprendente ya que los pacientes pediátricos más jóvenes presentan tasas inferiores de síntomas agudos significativos.⁵ Sin embargo, esto no ha detenido la preocupación de los profesionales pediátricos y las familias acerca de la seguridad de retomar la actividad física. Es posible que algunas pautas de regreso a las actividades actuales sean excesivamente conservadoras, independientemente de la gravedad de la enfermedad.¹ De hecho, como demuestran nuestros resultados, estas pruebas cardíacas diagnósticas permiten que se hagan hallazgos fortuitos en estos pacientes en lugar de relacionados con la COVID-19, lo que podría llevar a un aumento de la sobreexplotación de recursos.

La baja prevalencia de lesión cardíaca en este y otros estudios implica que las preocupaciones sobre el daño cardíaco no deben orientar las decisiones sobre si un niño debe retomar o no la educación presencial o las actividades deportivas. Estas decisiones deben estar impulsadas por consideraciones de salud pública y la reducción de la transmisión de la enfermedad. La baja probabilidad de afectación cardíaca relacionada con la COVID-19 sugiere que un enfoque en la prevención secundaria sería más eficaz, como garantizar que los entrenadores y el personal de la escuela estén capacitados en RCP y el uso de un desfibrilador externo automático.⁶

Este estudio tuvo algunas limitaciones importantes. En primer lugar, este fue un estudio unicéntrico retrospectivo y tal vez no refleje adecuadamente la carga de morbilidad de la COVID-19 en otras áreas del mundo. En segundo lugar, ya que este estudio se centró exclusivamente en la enfermedad clínica, no se evaluó la presencia de disfunción cardíaca subclínica, aunque la significancia de la cardiopatía subclínica es motivo de intensos debates.^{2,7} Por último, si bien afortunadamente

nuestra cohorte no demostró anomalías coronarias agudas, este estudio no buscaba determinar el riesgo de la afectación de la arteria coronaria a largo plazo en los niños con COVID-19 leve. Si bien la evidencia sobre la afectación de la arteria coronaria se centró mayormente en los niños con COVID-19 grave o MIS-C, se requieren estudios adicionales en pacientes pediátricos con infección menos grave para determinar si necesitan vigilancia cardíaca continua.⁸

A modo de conclusión, los niños que no fueron hospitalizados por COVID-19 tienen un riesgo muy bajo de desarrollar daño cardíaco clínicamente significativo y son más propensos a presentar hallazgos fortuitos. Esperamos que nuestra experiencia aporte un contexto sobre la necesidad de hacer pruebas cardíacas en los niños en edad escolar asintomáticos que no requieren hospitalización. ■

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics. COVID-19 interim guidance: return to sports and physical activity. Updated March 1, 2021. Accessed May 13, 2021. Available in: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/covid-19-interim-guidance-return-to-sports/>
2. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, Harmon KG, et al. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. *Circulation*. 2021; 144(4):256-66.
3. Dyal J, Schwartz AD, Oster M, Mahle W. Cardiac screening after COVID-19 infection in children: is electrocardiogram warranted? *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(18):3184.
4. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(5):355-68.
5. Gartenberg AJ, White TJ, Dang K, Shah M, et al. Assessing the Utility of Screening Electrocardiograms in Pediatric Patients Following COVID-19. *Cardiol Young*. 2021. Págs.1-7.
6. Drezner JA, Toresdahl BG, Rao AL, Huszti E, et al. Outcomes from sudden cardiac arrest in US high schools: a 2-year prospective study from the National Registry for AED Use in Sports. *Br J Sports Med*. 2013; 47(18):1179-83.
7. Brito D, Meester S, Yanamala N, Patel H, et al. High Prevalence of Pericardial Involvement in College Student Athletes Recovering From COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021; 14(13):541-55.
8. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, et al. Overcoming COVID-19 Investigators. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021; 325(11):1074-87.

The low incidence of clinically significant heart disease in school-age children following COVID-19

Adam W. Powell^a , Christopher J. Statile^a , Nicolas L. Madsen^a, Allison A. Divanovic^a, Sean M. Lang^a 

ABSTRACT

The burden of clinically-apparent cardiac injury secondary to coronavirus disease 2019 (COVID-19) in school-age children is unclear. Over 12 months at a large academic pediatric hospital in the Midwestern portion of the United States, there were 1481 COVID-19 positive non-hospitalized otherwise healthy school-aged children with 195 having cardiac testing performed. While incidental findings occurred, no definitive COVID-19 related cardiac pathology was discovered. Additionally, only ~3% of children had acute cardiac symptoms necessitating evaluation by pediatric cardiology. School-age children who were not hospitalized for COVID-19 have a very low risk of having clinically significant cardiac damage and are more likely to discover incidental findings.

Key words: COVID-19, hearth diseases, sequelae, post-acute COVID-19 syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.54>

To cite: Powell AW, Statile CJ, Madsen NL, Divanovic AA, Lang SM. The low incidence of clinically significant heart disease in school-age children following COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):54-57.

INTRODUCTION

Clinically significant cardiac injury is a feared complication in children following coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection with these concerns spurring sport cancelations and formation of multiple return to play (RTP) guidelines.¹ While the prevalence of clinically significant cardiac injury following

COVID-19 (defined as myocarditis, myocardial inflammation and/or dysfunction) appears to be low in non-hospitalized competitive college athletes, clinically significant cardiac damage in non-hospitalized school-age children has been inadequately studied.^{2,3} Our objective was to further characterize clinically significant cardiac injury seen in non-hospitalized school-age children following acute COVID-19 infection.

METHODS

We performed a retrospective chart review of all non-hospitalized school-age patients (5-18 years-old) who had a positive test for COVID-19 performed at a large academic pediatric hospital in the Midwestern section of the United States or were evaluated by pediatric cardiology for a positive COVID-19 study at an outside facility from March 1, 2020 to February 28, 2021. To limit the study to patients with manifestations of acute COVID-19 infection and to exclude patients with long-term COVID-19 symptoms, patients evaluated >2 months following their positive test were excluded. Children with co-morbid chronic disease and multisystem inflammatory condition in children (MIS-C) were excluded. Results from cardiac testing were noted.

This study was approved by the Hospital's Institutional Review Board.

RESULTS

A total of 1481 otherwise healthy COVID-19 positive school-age patients were included in this study (1413 positives at the hospital; 69 positives outside the hospital) (*Figure 1*). There were zero deaths in this cohort. Of the 117 patients who saw cardiology, 44% (52/117) were referred for symptoms. Among the cohort 13% (195/1481) of school-age, non-hospitalized COVID-19 patients had cardiology testing performed including electrocardiogram, echocardiogram, serial serum troponin levels, and cardiac MRI. Results of cardiac testing are described in *Table 1*. There were zero cases of definitive COVID-19 related pathology (myocarditis, myocardial inflammation and/or dysfunction) discovered.

a. Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH.
The Heart Institute, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH.

E-mail address:

Adam W. Powell: Adam.Powell@cchmc.org

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-13-2021

Accepted: 9-2-2021

Notable findings are shown in *Figure 1*. Of note, one patient had an initial echocardiogram concerning for left coronary artery dilation, but subsequent cardiac CT demonstrated normal cardiac dimensions. The initial echocardiogram was felt to be a false-positive as cardiac CT is a more specific instrument to measure coronary arteries. This patient never underwent treatment (i.e. IVIG, aspirin) and was discharged from cardiology once the coronary arteries were demonstrated to be normal.

DISCUSSION

Among all non-hospitalized children for COVID-19, there were zero cases of definitive COVID-19 related cardiac pathology discovered. Rather the majority of pathology discovered were either incidental findings (bicuspid aortic valve, premature ventricular contractions) or false-positive results (coronary artery “abnormalities”

on echocardiogram with subsequently normal cardiac CT scan). Additionally, few COVID-19 positive school children (~3%) have acute symptoms that ultimately necessitate cardiology evaluation. Cardiology referral patterns are mostly driven by adherence to RTP guidelines, including concerns for screening electrocardiogram abnormalities.⁴

Moulson and colleagues performed a large prospective observational cohort study comprising 42 universities and over 3,000 college-level athletes who underwent cardiac evaluation. That study found <1% of COVID positive athletes demonstrated cardiac involvement with no adverse COVID-related cardiac events.² In our younger cohort, the similar lack of COVID-induced cardiac findings is not surprising given that younger pediatric patients have lower rates of significant acute symptoms.⁵ However, this has not stopped concern from pediatric

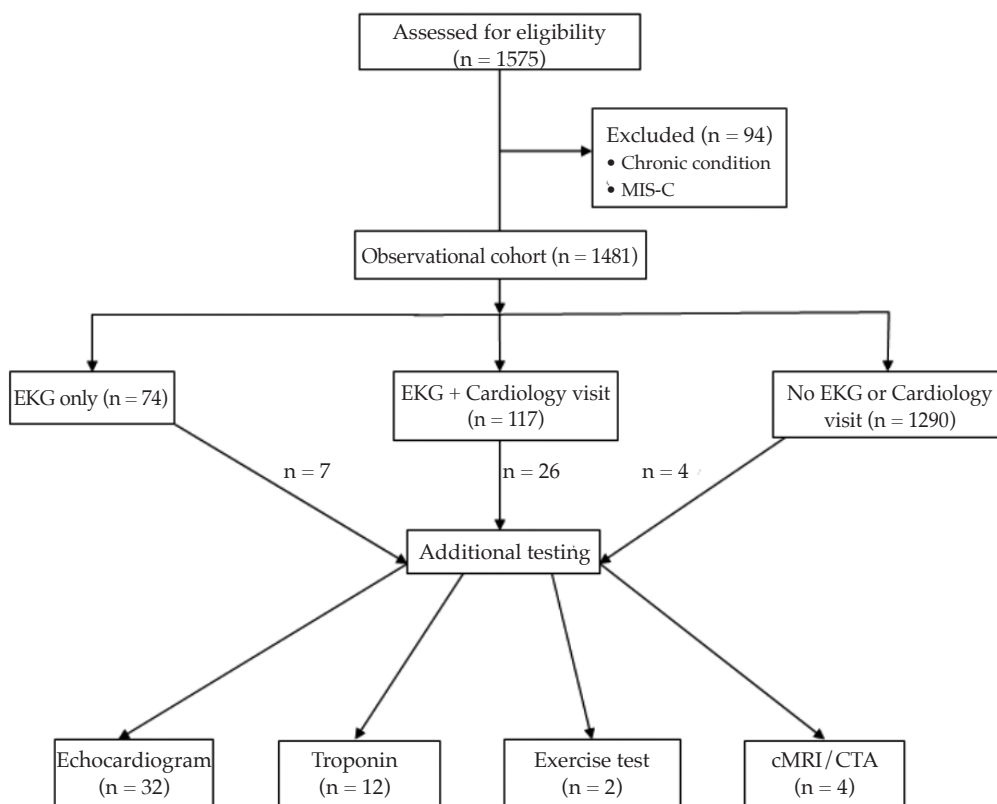
TABLE 1. Cardiac testing for the entire cohort

Total positive tests	1481
Sex	Male 763, Female 718
Age, mean $\pm$ standard deviation.	13.8 $\pm$ 3.4
Total cardiology visits	117
Total EKG	191
Predominant rhythm	186 Sinus 5 Ectopic atrial
EKG findings	158 No pathologic findings seen 8 Prolonged QT interval 4 Nonspecific ST/T wave changes 3 Left axis deviation 2 Premature ventricular contractions 2 Ventricular preexcitation 2 Left atrial enlargement 1 Right atrial enlargement 7 Left ventricular hypertrophy 1 Right ventricular hypertrophy 1 Right bundle branch block 1 Deep Q waves in inferior/lateral leads 1 Premature atrial contractions
Total echocardiograms	32
Findings	23 Normal 2 Bicuspid aortic valve 1 Moderately dilated ascending aorta/aortic root 1 Mild right coronary artery dilation 1 Mild left coronary artery dilation 1 Mild left ventricular hypertrophy 1 Mild left ventricle trabeculations 1 Patent foramen ovale 1 Trivial patent ductus arteriosus
Total MRI/cardiac CT	4
Total exercise tests	2
Total serum troponin T draws	12
Mean $\pm$ standard deviation (ng/L)	2.0 $\pm$ 2.5 (normal < 15 ng/L)

clinical providers and families about the safety of returning to physical activity. Some current RTP guidance may be overly conservative in recommending assessment regardless of infection severity.¹ In fact, as our results demonstrate, these diagnostic cardiac tests expose patients to the discovery of incidental rather than COVID-related findings, which may lead to increased resource overutilization.

The low prevalence of cardiac injury in this and other studies imply that concerns for cardiac damage should not drive decisions on whether or not to resume in-person schooling or youth sports. These decisions should be driven by public health considerations and reduction of disease spread. The low likelihood of COVID-related cardiac involvement suggests a focus on secondary prevention would be more effective,

FIGURE 1. Flowchart of positive COVID-19 patients 5-18 years of age and the distribution of cardiac testing and evaluations in this cohort. Notable findings on cardiac evaluation are shown below



Patient examples:

1. 15 years old female, mildly dilated left main coronary on echocardiogram, subsequently normal on cardiac CT scan performed two weeks later, no follow-up.
2. 18 years old male, concern for anomalous origin right coronary artery on echocardiogram, normal on cardiac CT scan, no follow-up.
3. 14 years old male, abnormal T waves on inferolateral leads on EKG, normalized on exercise testing, mild left ventricular hypertrophy on echocardiogram and cMRI, follow-up scheduled for surveillance of mild left ventricular hypertrophy.
4. 17 years old male, mildly dilated right and left ventricles with prominent left ventricular trabeculations on cMRI, follow-up scheduled for surveillance of left ventricular trabeculations.
5. 16 years old male, frequent premature ventricular contractions on EKG, normal echocardiogram, suppression of ventricular ectopy during exercise testing, felt to be unrelated to COVID-19, follow-up in 6 months.
6. Two patients with bicuspid aortic valve, one patient with trivial patent ductus arteriosus, incidental findings.

Abbreviations: MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children), EKG (electrocardiogram), cMRI (cardiac magnetic resonance imaging), CTA (computed tomography scan with angiography).

such as ensuring coaches and school staff are trained in CPR and expanded automated external defibrillator deployment.⁶

There were some important limitations to this study. Firstly, this was a retrospective single-center study and may not adequately reflect the disease burden in other areas of the world. Secondly, as this study focused exclusively on clinical disease, the presence of subclinical cardiac dysfunction was not assessed, although the significance of subclinical cardiac disease is highly debated.^{2,7} Lastly, while our cohort fortunately did not demonstrate acute coronary abnormalities, this study does not seek to determine the long-term risk of coronary artery involvement in children with mild COVID-19 infections. While the evidence regarding coronary artery involvement has mostly focused on children with either severe COVID-19 infection or MIS-C, additional study should be performed in the pediatric patients with less severe infection to determine if they need ongoing cardiac surveillance.⁸

In closing, school-age children who were not hospitalized for COVID-19 have a very low risk of having clinically significant cardiac damage and are more likely to discover incidental findings. We hope our experience provides context with regard to the need for cardiac testing in the non-hospitalized, asymptomatic school-aged children.

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics. COVID-19 interim guidance: return to sports and physical activity. Updated March 1, 2021. Accessed May 13, 2021. Available in: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/covid-19-interim-guidance-return-to-sports/>
2. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, Harmon KG, et al. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. *Circulation*. 2021;144(4):256-66.
3. Dyal J, Schwartz AD, Oster M, Mahle W. Cardiac screening after COVID-19 infection in children: is electrocardiogram warranted? *J Am Coll Cardiol*. 2021 May 11;77(18):3184.
4. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355-68.
5. Gartenberg AJ, White TJ, Dang K, Shah M, et al. Assessing the Utility of Screening Electrocardiograms in Pediatric Patients Following COVID-19. *Cardiol Young*. 2021:1-7.
6. Drezner JA, Toresdahl BG, Rao AL, Huszti E, et al. Outcomes from sudden cardiac arrest in US high schools: a 2-year prospective study from the National Registry for AED Use in Sports. *Br J Sports Med*. 2013;47(18):1179-83.
7. Brito D, Meester S, Yanamala N, Patel H, et al. High Prevalence of Pericardial Involvement in College Student Athletes Recovering From COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(13):541-55.
8. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, et al. Overcoming COVID-19 Investigators. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074-87.

Abordaje de los probióticos en pediatría: el rol de *Lactobacillus rhamnosus* GG

Approach to probiotics in pediatrics: the role of Lactobacillus rhamnosus GG

Christian Boggio Marzet^a , Fernando Burgos^b , Mónica Del Compare^c ,
Ingrid Gerold^d , Omar Tabacco^e , Gabriel Vinderola^f 

- a. Grupo de Trabajo en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- b. Departamento Materno Infantil, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.
- c. Consultorios externos de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Pediátrico Federico Falcón, Pilar, Argentina.
- d. Servicio de Pediatría, Grupo Médico Las Lomas, San Isidro, Argentina.
- e. Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario, Argentina.
- f. Instituto de Lactología Industrial, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Correspondencia:
Gabriel Vinderola:
gvinder@fiq.unl.edu.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Mead Johnson Nutrition Argentina facilitó los encuentros y detalles técnicos del trabajo. El manuscrito fue escrito de forma independiente con la colaboración de todos los autores, sin tener la empresa control editorial alguno con respecto al resultado final. Los autores declaran que su única relación con Mead Johnson Nutrition Argentina fue haber participado de conferencias en simposios organizados por la empresa, de la misma forma que lo han hecho para otras empresas.

Recibido: 22-12-2020
Aceptado: 4-8-2021

RESUMEN

El parto prematuro, las cesáreas, los antibióticos y la lactancia materna limitada contribuyen al aumento de enfermedades crónicas no transmisibles. El objetivo fue realizar una revisión descriptiva del uso de probióticos en pediatría, con foco en la cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG. Ciertos probióticos han demostrado ser eficaces en la diarrea aguda y en la diarrea asociada a antibióticos. *L. rhamnosus* GG y *Saccharomyces boulardii* pueden acortar la duración y los síntomas. *L. reuteri* DSM 17938 y *L. rhamnosus* GG fueron efectivos para el abordaje del cólico del lactante. El uso de esta cepa en fórmulas infantiles para alergia a las proteínas de leche de vaca promovería la adquisición más temprana de tolerancia. En la prevención de dermatitis atópica, la administración de *L. rhamnosus* GG durante el embarazo redujo su manifestación en el bebé. El empleo de probióticos como coadyuvantes es una posibilidad para considerar en la práctica pediátrica actual.

Palabras clave: microbiota, probióticos, fórmulas infantiles, *Lactobacillus rhamnosus* GG.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e1>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e1>

Cómo citar: Boggio Marzet, Burgos F, Del Compare M, Gerold I, et al. Abordaje de los probióticos en pediatría: el rol de *Lactobacillus rhamnosus* GG. Arch Argent Pediatr 2022;120(1):e1-e7.

INTRODUCCIÓN

La combinación de factores como el parto prematuro y el bajo peso al nacer, las cesáreas electivas, el uso de antibióticos en los dos primeros años de vida y la lactancia materna limitada contribuye al aumento de enfermedades crónicas no transmisibles en niños.^{1,2} Intervenciones microbianas tempranas, como aquellas que emplean probióticos, pueden ser una herramienta nutricional complementaria para el abordaje de algunas de estas patologías.³ Este trabajo se fundamenta en la posibilidad de ofrecer una actualización sobre el potencial benéfico del empleo de cultivos probióticos para la prevención y terapéutica de ciertas enfermedades crónicas que pueden aparecer en los primeros años de vida. El objetivo fue realizar una revisión descriptiva del uso de probióticos en pediatría, con foco en la cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG).

El presente trabajo se encuadra dentro de la categoría *Artículos especiales* y es un trabajo de revisión y descripción narrativa de la temática objeto del artículo. Cada autor realizó una revisión a partir de materiales publicados indexados en Pubmed, seleccionando los trabajos que cada uno consideró de relevancia para ser incluidos en esta revisión. CBM desarrolló los aspectos relacionados a alergias; FB abordó los aspectos relacionados a los mecanismos de acción; MDC trató los aspectos de seguridad; IG expuso los efectos benéficos; OT explicó la colonización

perinatal y el uso de probióticos en neonatología y GV planteó los aspectos microbiológicos. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda bibliográfica fueron *probiotics, microbiome, allergy, safety, perinatal colonization, infants, mechanisms of action, health benefits*.

COLONIZACIÓN INTESTINAL PERINATAL

La visión de nuestra relación con los microorganismos ha cambiado y pasaron de considerarse exclusivamente patógenos a miembros fundamentales de un “entorno microbiano saludable” para el desarrollo del niño y su maduración inmunológica, metabólica y neurológica,^{4,5} desde el nacimiento.

La colonización perinatal es influenciada ya por el microbioma del aparato reproductor femenino, dominado por el género *Lactobacillus*.² El ambiente uterino tampoco sería estéril. Se ha demostrado presencia microbiana en placenta, líquido amniótico y meconio,⁶ pero no es posible aún hablar de un “microbioma fetal”.

El nacimiento y las primeras horas de vida definen el microbioma del lactante.⁷ Existen diferencias taxonómicas en el microbioma de niños nacidos por parto vaginal respecto a los nacidos por cesárea. La lactancia materna, idealmente instituida en la primera hora posterior al nacimiento, aporta microorganismos, oligosacáridos específicos y factores inmunológicos.⁸ Los efectos funcionales, no estrictamente nutricionales, de la lactancia materna son inmunológicos, madurativos y metabólicos, siendo el intermediario el microbioma del lactante.

El tipo de alimentación de la madre afecta la transmisión vertical microbiana.⁹ Los lactobacilos y las bifidobacterias constituyen los grupos microbianos más reconocidos como beneficiosos para el niño en este período por ser capaces de fermentar oligosacáridos de leche materna y generar un medio ácido en la luz intestinal que dificulta la colonización por patógenos; además, funcionan como mediadores del desarrollo del niño.¹

Cuando los factores que promueven una adecuada colonización intestinal perinatal (parto a término, vaginal, lactancia materna) son sesgados por fenómenos como el parto prematuro o prácticas como la cesárea y la administración de antibióticos, la intervención microbiana mediante el uso de probióticos es una opción para el abordaje de la problemática generada por estos fenómenos.

PROBIÓTICOS

La Organización Mundial de la Salud estableció en 2002 que los probióticos son “microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades suficientes, confieren un efecto benéfico sobre la salud del consumidor”.¹⁰ Los probióticos pueden estar disponibles como suplementos dietarios o en alimentos fermentados (yogures) o no (fórmulas infantiles),¹¹ donde es posible verificar su viabilidad.¹²

Los probióticos deben tener identidad microbiológica (género, especie y cepa); ser seguros en los sujetos donde se prevé administrar la cepa; estar viables al ser administrados; y disponer de estudios de eficacia que demuestren sus efectos benéficos.¹³ Los efectos son cepa-dependientes. Por ejemplo, *L. rhamnosus* CRL1505 y *L. rhamnosus* GG son cepas diferentes. La primera es utilizada en un programa social escolar y posee eficacia para la prevención de infecciones del árbol respiratorio.¹⁴ *L. rhamnosus* GG, aislada por Goldin y Gorbach,¹⁵ es la cepa con mayor cantidad de estudios clínicos de eficacia;¹⁶ el primero se registró en 1995 para el tratamiento de gastroenteritis aguda por rotavirus.¹⁷

En numerosos casos, los efectos benéficos de los probióticos se observan sin que ocurran modificaciones significativas en la composición o en la función de la microbiota intestinal, debido a que los mecanismos de acción por los cuales pueden ejercer sus beneficios son múltiples.¹⁸

SEGURIDAD DE LOS PROBIÓTICOS

La evaluación de la seguridad de una cepa es una etapa previa, y obligatoria, a la determinación de sus propiedades probióticas, que considera su identidad microbiológica, la ruta de administración, la dosis y el estado de salud del grupo poblacional que la recibe.¹⁹

En términos generales, los lactobacilos son microorganismos seguros, se encuentran en el listado positivo de microorganismos con estatus QPS (presunción cualificada de seguridad, por su sigla en inglés) de la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria.²⁰ El riesgo de infección por estos microorganismos se estimó en aproximadamente un caso por cada 10 millones de personas.²¹ Numerosos estudios han demostrado la seguridad de *L. rhamnosus* GG, incluso en pacientes inmunodeprimidos (prematuros, con enfermedades inflamatorias intestinales, con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o adultos mayores, entre otros).²²

Hay pacientes inmunocomprometidos graves (pancreatitis aguda, aquellos sometidos a cirugías gastrointestinales mayores) que podrían beneficiarse del uso de probióticos, ya que son susceptibles a sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o falla multiorgánica. Sin embargo, el reporte en la literatura de ciertos efectos adversos en estos pacientes²³ hace necesario que la seguridad sea demostrada para cada cepa en particular, en la patología considerada. No se aconseja el uso de probióticos en pacientes con acceso venoso central, síndrome de intestino corto o enfermedades de las válvulas cardíacas.²³

Debido a la posibilidad de transferencia de resistencia a los antibióticos desde cepas administradas oralmente a microorganismos residentes de la microbiota intestinal, se utilizan tecnologías moleculares para asegurar la ausencia de genes de transferencia de resistencia a antibióticos en cepas candidatas a ser probióticos.²⁴

L. rhamnosus GG® es considerada segura por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés). En Europa, las cepas pertenecientes a la especie *L. rhamnosus* poseen el estatus QPS y se permite su uso como ingrediente en fórmulas infantiles. Todas las cepas de *L. rhamnosus*, incluida la LGG, son sensibles a la mayoría de los antibióticos de uso clínico, aunque son resistentes a la vancomicina, aunque esto es un factor inherente, no transmisible.²⁵

En poblaciones alérgicas a las proteínas de la leche o el huevo, el riesgo de que se produzca una reacción alérgica no depende del probiótico en sí, sino de los excipientes utilizados en la formulación del producto. En ciertos productos comercializados con probióticos, se encontraron trazas de alérgenos no advertidas en el etiquetado.²⁶ El Comité de Nutrición, Hepatología y Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica (ESPGHAN, por su sigla en inglés) y el Grupo de Trabajo ESPGHAN para Probióticos y Prebióticos se han pronunciado sobre el uso de cepas específicas y sobre los aspectos de seguridad que deben considerarse antes de la administración.²⁷

IMPACTO DE LOS PROBIÓTICOS EN SALUD

En los últimos años se ha incrementado el interés científico en los beneficios de diferentes cepas de probióticos para la prevención y tratamiento de trastornos gastrointestinales,

enfermedades metabólicas,²⁸ prevención y tratamiento de alergias,²⁹ y la modulación del sistema inmune en general.³⁰ En pediatría, se ha demostrado la efectividad de ciertos probióticos en el tratamiento de gastroenteritis agudas,³¹ en la prevención y tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos,³² de cólicos del lactante³³ y de eccema atópico.³⁴

Ciertas cepas de *Saccharomyces boulardii*, *L. casei* y *L. rhamnosus* han demostrado ser eficaces en el tratamiento de diarrea aguda en niños, sobre todo en las producidas por rotavirus, acortando en un día la duración.^{35,36} En relación con la diarrea asociada a antibióticos, los probióticos con mayor evidencia científica son LGG y *S. boulardii*. Su administración reduciría en un 51 % el riesgo de diarrea si se comienzan a administrar desde el mismo día del inicio del tratamiento con antibióticos.

En relación con el cólico del lactante, en un metaanálisis realizado con la administración diaria de *L. reuteri* DSM 17938, se observó una disminución significativa del tiempo de llanto de 51 minutos por día.³⁷ LGG también demostró eficacia luego de su administración durante 28 días, disminuyendo a la mitad los días de llanto.³⁸

La utilidad de LGG para estos trastornos gastrointestinales se debe a que es estable frente a la acidez gástrica y a la bilis, y puede realizar su actividad benéfica a nivel intestinal.

Respecto a la obesidad y al síndrome metabólico, se demostró la efectividad de la administración de probióticos de las especies *L. plantarum* y *L. rhamnosus* en el mejoramiento del perfil lipídico, reducción del tejido adiposo, disminución del colesterol total sérico, LDL colesterol y triglicéridos, y aumento del HDL colesterol.^{39,40}

En las últimas décadas, se ha observado un aumento de casos de alergias alimentarias, respiratorias y dermatológicas, que coincide con una drástica disminución de la diversidad y abundancia de la microbiota intestinal, relacionada a la vez con el aumento de partos prematuros, cesáreas, la reducción de la lactancia materna, el uso de antibióticos, la menor exposición al medioambiente y la excesiva higiene. Apoyando esta teoría de la higiene, los datos epidemiológicos muestran la menor incidencia de enfermedades alérgicas en poblaciones rurales con respecto a poblaciones urbanas.⁴¹ En este contexto, se dirige la atención al uso de probióticos para la prevención y el

tratamiento de asma, eccema atópico y alergias alimentarias. Los factores que contribuyen a tener enfermedades atópicas son la alteración de la barrera de la piel y de la mucosa intestinal.

El sistema inmunológico del recién nacido está fuertemente dominado por células T *helper* tipo 2 (T_h2), y va cambiando gradualmente la respuesta inmunitaria hacia células T *helper* tipo 1 (T_h1) para mantener la homeostasis. El fenotipo T_h2 conduce a niveles mayores de inmunoglobulina E (IgE) y a la activación de mastocitos, lo que a su vez aumenta la susceptibilidad a los trastornos alérgicos. La microbiota juega un papel determinante en el balance de las respuestas inmunes T_h1/T_h2.⁴²

La patogenia general de una respuesta alérgica implica la sensibilización a alérgenos (polen, alimentos, etc.), lo cual induce una respuesta inflamatoria transitoria, con aumento de IgE específica de alérgenos y migración de células T efectoras, mastocitos y eosinófilos al sitio de exposición. Los eosinófilos desempeñan un papel importante en las alergias respiratorias y digestivas por desgranulación en el sitio de exposición, lo que provoca el reclutamiento de células inmunitarias y daño tisular. La mayoría de los antígenos encontrados en el tracto gastrointestinal provienen de la dieta y de la microbiota intestinal, los cuales pueden afectar la tolerancia inmune, siendo la presentación antigénica de estos factores dietarios a las células T reguladoras, un paso crucial para evitar una respuesta inmune a los antígenos alimentarios.⁴³ Las alteraciones en los niveles o en la diversidad de la microbiota pueden alterar la tolerancia inmunológica de la mucosa, lo cual conduce a enfermedades alérgicas alimentarias y respiratorias.⁴⁴ Por otro lado, niveles bajos de IgA en la superficie de la barrera intestinal también pueden contribuir a las alergias alimentarias. Niveles bajos de IgA y la microbiota están relacionados: la microbiota intestinal puede estimular las células dendríticas en las placas de Peyer para activar las células B, lo cual conduce a la producción de anticuerpos IgA específicos. Esta estimulación puede ocurrir a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta por parte de la microbiota.⁴⁵

La microbiota intestinal también puede influir en el desarrollo de la tolerancia oral y la sensibilización a los antígenos alimentarios. Una mayor abundancia de clostridios y de especies del filo Firmicutes se relacionó con la alergia a la proteína de leche de vaca (APLV)

en bebés. La administración de fórmulas de caseína suplementadas con LGG en bebés con APLV condujo al enriquecimiento de especies productoras de butirato, promoviendo la tolerancia. La suplementación con LGG reduce el riesgo de otras manifestaciones alérgicas.⁴⁶

L. rhamnosus GG es uno de los probióticos más estudiados para estas patologías. Para evaluar si la dermatitis atópica podría ser prevenida en los primeros años de vida, se realizó un estudio con 159 madres embarazadas con historia familiar de alergias. Las participantes recibieron LGG (10¹⁰ UFC) o placebo, diariamente durante 2-4 semanas antes del parto. Luego del nacimiento se administró la cepa a la madre, con lactancia exclusiva, o bien al bebé durante 6 meses. Se observó una disminución significativa de la incidencia de eccema atópico en el grupo que recibió LGG.³⁴ Los hijos de madres que recibieron LGG presentaron menor riesgo de desarrollar dermatitis atópica durante los dos primeros años de vida.⁴⁷

Aun con este grado de evidencia, se necesitarían mayor cantidad de estudios, ya que una revisión sistémica de 29 estudios clínicos determinó que no hay evidencia suficiente aún para recomendar el empleo de probióticos en la prevención primaria de enfermedades alérgicas, como asma o rinitis alérgica. Sin embargo, sugirieron el uso en mujeres embarazadas/lactantes y en bebés con antecedentes familiares de enfermedad alérgica.⁴⁸

PROBIÓTICOS EN PREMATUROS

En los últimos años, la industria productora de fórmulas infantiles ha direccionado su esfuerzo en la investigación y desarrollo de los principales factores responsables de los efectos funcionales de la leche materna (oligosacáridos, microorganismos y sus metabolitos), y el agregado de probióticos y prebióticos ha demostrado ser beneficioso en la prevención de trastornos alérgicos en la infancia.¹⁶

El recién nacido prematuro es un modelo adecuado de vulneración de los factores positivos para la generación de un microbioma intestinal saludable, debido a la inmadurez intestinal, la cesárea, el uso de antibióticos y la alimentación heteróloga, por lo cual se han estudiado estrategias nutricionales para mejorarlo,^{49,50} entre ellas el uso de probióticos. Una revisión sistemática con metaanálisis del uso de probióticos en prematuros con muy bajo peso (30 estudios aleatorizados y 14 estudios

observacionales) demostró resultados favorables en todas las variables analizadas (menor desarrollo de enterocolitis graves, sepsis tardías y mortalidad), aunque estos trabajos se realizaron utilizando distintos microorganismos, solos o combinados, y con dosis variables.⁵¹

Otra revisión sistemática, en 4527 recién nacidos menores de 37 semanas de gestación, mostró resultados favorables del uso de probióticos en la reducción del tiempo de alimentación enteral exclusiva. El trabajo demostró también efectos positivos en la ganancia de peso y en el flujo mesentérico posprandial, pero también se utilizaron una diversidad de cepas y dosis, lo que no permite generalizar las conclusiones a todos los probióticos.⁵² No obstante, existe consenso sobre la ausencia de complicaciones derivadas del uso de probióticos en prematuros, por lo cual, el amplio margen de seguridad es un aspecto muy importante para considerar.

La utilización de LGG en 640 recién nacidos de muy bajo peso (menor a 1500 g), de un mismo servicio y durante 8 años, mostró una mayor incidencia de enterocolitis necrosante (ECN) grave luego del uso de esta cepa (10,2 % vs. 16,8 %), sin encontrarse episodios de sepsis.⁵³

En una reciente publicación, la ESPGHAN, a través de su grupo de expertos en prebióticos y probióticos y de su Comité de Nutrición, fijó una posición cautelosa en la utilización de probióticos en prematuros, considerando la evidencia aún poco robusta. Además, plantea la necesidad de discriminar qué tipo de probiótico debe ser utilizado, a partir de qué momento, la concentración, el vehículo (leche de madre o fórmula), y pone énfasis en la necesidad de nuevos estudios.⁵⁴ En contraposición, en un reporte también reciente de la Asociación Americana de Gastroenterología, se recomienda el uso de probióticos en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas y de bajo peso, incluido LGG entre las cepas recomendadas, analizando parámetros como la incidencia de ECN, mortalidad general, sepsis tardía y estancia en el servicio de neonatología.⁵⁵

En definitiva, la evidencia actual es muy promisorio en relación con el uso de probióticos en neonatología, en recién nacidos prematuros, con el objetivo de disminuir la incidencia de las principales complicaciones, tales como la ECN, la sepsis tardía y la mortalidad general, con márgenes confiables de seguridad. No obstante, falta aún determinar específicamente

cuál probiótico, solo o en combinación, debe ser usado, el momento de inicio y finalización del tratamiento, y la dosis adecuada. Además, sigue siendo todavía un enigma la utilización en los neonatos de muy bajo peso, menor a 1000 g.

El microbioma del recién nacido prematuro es una comunidad enorme de microorganismos que se desarrollan de manera simbiótica entre sí y en estrecha relación con el sistema inmunológico intestinal. Más allá del potencial uso de probióticos, las prácticas neonatológicas generales en el tratamiento de estos pacientes deben ser revisadas globalmente para facilitar el desarrollo de las especies bacterianas más saludables.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS

Los probióticos pueden influenciar el ecosistema intestinal al actuar sobre los mecanismos inmunológicos de la mucosa, interactuar con microorganismos comensales o potencialmente patógenos, generar productos metabólicos, o comunicarse con las células del huésped utilizando señales químicas, producto de su metabolismo. Se estima que estos fenómenos median la mayoría de los efectos benéficos descriptos para los probióticos.

Entre los mecanismos de acción más relevantes de los probióticos, se pueden destacar la resistencia a la colonización por patógenos, ya que pueden ocupar temporalmente nichos funcionales que quedan vacantes en la microbiota residente, previniendo infecciones oportunistas, o pueden modificar el ambiente local a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ácido láctico, bacteriocinas y especies reactivas de oxígeno para inhibir el crecimiento de patógenos.⁵⁶

Ciertos probióticos contribuyen a la mayor disponibilidad de vitamina K, B₁₂, piridoxina, biotina, ácido fólico, ácido nicotínico y tiamina.⁵⁷ Algunas cepas pueden considerarse inmunoestimuladoras por su capacidad para inducir inmunidad mediada por células NK (asesinas naturales, por su sigla en inglés).⁵⁸ Otras pueden considerarse antiinflamatorias, debido a su capacidad para inducir interleucinas IL-10.⁵⁹ Los probióticos además pueden activar macrófagos locales, aumentando la presentación de antígenos a linfocitos B, estimulando la secreción de IgA.⁶⁰

En particular, entre los mecanismos de acción descriptos para *L. rhamnosus* GG, se puede mencionar que los polisacáridos y pelos (*pilli*) presentes en su superficie le permiten adherirse

y colonizar temporalmente la mucosa intestinal. LGG es capaz de producir tanto una biopelícula que puede proteger mecánicamente la mucosa como diferentes factores solubles beneficiosos para el intestino al aumentar la supervivencia de la cripta intestinal, disminuir la apoptosis del epitelio intestinal y preservar la integridad del citoesqueleto. Además, LGG, gracias a su proteína lectina 1 y 2, inhibe algunos patógenos como *Salmonella*. Esta cepa es capaz de estimular la respuesta inmunológica inespecífica mediada por IgA, IgG e IgM, y la respuesta inmunológica celular dependiente de linfocitos T CD4+, es capaz a la vez de promover la respuesta inmunológica T_H1, reduciendo la expresión de varios marcadores de activación e inflamación en los monocitos y aumentando la producción de interleucinas IL-10, IL-12 y el factor de necrosis tumoral- α en macrófagos.⁶¹

CONCLUSIONES

El parto prematuro, el bajo peso al nacer, las cesáreas electivas, el uso de antibióticos y la lactancia materna limitada, entre otros factores, contribuyeron al aumento de enfermedades crónicas no transmisibles en niños. El uso de probióticos surge como una estrategia microbiológica segura en pediatría para la promoción de la inmunidad intestinal.

L. rhamnosus GG (LGG) y *S. boulardii* han demostrado ser seguros y eficaces en la prevención de la diarrea aguda y la diarrea asociada a antibióticos, acortando la duración y disminuyendo los síntomas. En el caso del cólico del lactante, tanto *L. reuteri* DSM 17938 como LGG son capaces de disminuir significativamente el tiempo de duración. En la prevención de dermatitis atópica, la administración de LGG durante el embarazo demostró una reducción en su manifestación en el bebé.

Si bien se necesita mayor evidencia sobre los efectos terapéuticos y preventivos de los probióticos sobre las alergias alimentarias, los estudios actualmente disponibles sugerirían que el uso de LGG en fórmulas infantiles para APLV promovería la adquisición más temprana de tolerancia.

REFERENCIAS

- Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017; 81:e00036-17.
- Selma-Royo M, Tarrazó M, García-Mantrana I, Gómez-Gallego C, et al. Shaping Microbiota During the First 1000 Days of Life. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1125:3-24.
- Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant formula supplemented with probiotics: Current knowledge and future perspectives. *Nutrients.* 2020; 12(7):1952.
- Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr.* 2013; 167(4):374-9.
- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11(4):227-38.
- Stinson LF, Boyce MC, Payne MS, Keelan JA. The not-so-sterile womb: Evidence that the human fetus is exposed to bacteria prior to birth. *Front Microbiol.* 2019; 10:1124.
- Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16(1):86.
- Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(7):647-54.
- Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015; 26:26050.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11(8):506-14.
- Sanders ME, Marco ML. Food formats for effective delivery of probiotics. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2010; 1:65-85.
- Vinderola G, Reinheimer J, Salminen S. The enumeration of probiotic issues: From unavailable standardised culture media to a recommended procedure? *Int Dairy J.* 2019; 96:58-65.
- Binda S, Hill C, Johansen E, Obis D, et al. Criteria to Qualify Microorganisms as "Probiotic" in Foods and Dietary Supplements. *Front Microbiol.* 2020; 11:1662.
- Villena JC, Salva MS, Nuñez MS, Corzo J, et al. Probiotics for Everyone! The Novel Immunobiotic Lactobacillus rhamnosus CRL1505 and the Beginning of Social Probiotic Programs in Argentina. *Int J Biotechnol Wellness Ind.* 2012; 1(3):189-98.
- Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: Focus on Lactobacillus GG. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2015; 61(4):273-92.
- Dronkers TMG, Ouwehand AC, Rijkers GT. Global analysis of clinical trials with probiotics. *Heliyon.* 2020; 6(7):e04467.
- Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 20(3):333-8.
- Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 9:454.
- Sanders ME, Akkermans LMA, Haller D, Hammerman C, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes.* 2010; 1(3):164-85.
- EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), Ricci A, Allende A, Bolton D, et al. Scientific Opinion on the update of the list of QPS recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA. *EFSA J.* 2017; 15(3):e04664.
- Bernardeau M, Guguen M, Vernoux JP. Beneficial lactobacilli in food and feed: Long-term use, biodiversity and proposals for specific and realistic safety assessments. *FEMS Microbiol Rev.* 2006; 30(4):487-513.
- Bernardeau M, Vernoux JP, Henri-Dubernet S, Guéguen M. Safety assessment of dairy microorganisms: the Lactobacillus genus. *Int J Food Microbiol.* 2008; 126(3):278-85.
- Hojasak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with

- selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr.* 2018; 107(6):927-37.
24. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2011; (200):1-645.
25. Tynkkynen S, Singh K V, Varmanen P. Vancomycin resistance factor of *Lactobacillus rhamnosus* GG in relation to enterococcal vancomycin resistance (van) genes. *Int J Food Microbiol.* 1998; 41(3):195-204.
26. Martín-Muñoz MF, Fortuni M, Caminoa M, Belver T, et al. Anaphylactic reaction to probiotics: Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23(8):778-84.
27. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: A systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(2):238-50.
28. Choi S, Hwang YJ, Shin MJ, Yi H. Difference in the gut microbiome between ovariectomy-induced obesity and diet-induced obesity. *J Microbiol Biotechnol.* 2017; 27(12):2228-36.
29. Mennini M, Dahdah L, Artesani MC, Fiocchi A, Martelli A. Probiotics in asthma and allergy prevention. *Front Pediatr.* 2017; 5:165.
30. Guarner F, Requena T, Marcos A. Consensus statements from the workshop "Probiotics and health: Scientific evidence". *Nutr Hosp.* 2010; 25(5):700-4.
31. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. *N Engl J Med.* 2018; 379(21):2002-14.
32. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(3):495-506.
33. Anabrees J, Indrio F, Paes B, AlFaleh K. Probiotics for infantile colic: A systematic review. *BMC Pediatr.* 2013; 13:186.
34. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 357(9262):1076-9.
35. Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, Yargic ZA, Vandenplas Y. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert Opin Biol Ther.* 2012; 12(4):395-410.
36. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: The effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(9):1079-87.
37. Sung V, D'Amico F, Cabana MD, Chau K, et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2018; 141(1):e20171811.
38. Savino F, Montanari P, Galliano I, Daprà V, Bergallo M. *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) for the management of infantile colic: a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2020; 12(6):1693.
39. Torres S, Fabersani E, Marquez A, Gauffin-Cano P. Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics. *Eur J Nutr.* 2019; 58(1):27-43.
40. Ettinger G, MacDonald K, Reid G, Burton JP. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut Microbes.* 2014; 5(6):719-28.
41. Daley D. The evolution of the hygiene hypothesis: The role of early-life exposures to viruses and microbes and their relationship to asthma and allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014; 14(5):390-6.
42. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res.* 2015; 77(1-2):220-8.
43. Kim KS, Hong SW, Han D, Yi J, et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science.* 2016; 351(6275):858-63.
44. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2):434-40.e1-2.
45. Suzuki K, Kawamoto S, Maruya M, Fagarasan S. GALT: Organization and dynamics leading to IgA synthesis. *Adv Immunol.* 2010; 107:152-85.
46. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(6):1906-13.e4.
47. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(1):119-21.
48. Cuello-García CA, Brozek JL, Fiocchi A, Pawankar R, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(4):952-61.
49. Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, Fernández González S, et al. The evolving microbiome from pregnancy to early infancy: a comprehensive review. *Nutrients.* 2020; 12(1):133.
50. Diggikar S. Neonatal microbiome: A complex, invisible organ and its evolving role in neonatal illness and beyond. *J Clin Neonatol.* 2019; 8(1):5-9.
51. Dermysyhi E, Wang Y, Yan C, Hong W, et al. The "Golden Age" of Probiotics: a systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies in preterm infants. *Neonatology.* 2017; 112(1):9-23.
52. Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100(6):1508-19.
53. Kane AF, Bhatia AD, Denning PW, Shane AL, Patel RM. Routine Supplementation of *Lactobacillus rhamnosus* GG and Risk of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* 2018; 195:73-9.e2.
54. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Pr. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 70(5):664-80.
55. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2020; 159(2):697-705.
56. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr.* 2019; 10(Suppl 1):S49-66.
57. Gu Q, Li P. Biosynthesis of Vitamins by Probiotic Bacteria. In: Rao V, Rao L (eds). *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health*. Rijeka: IntechOpen; 2016. Págs.135-48.
58. Aziz N, Bonavida B. Activation of natural killer cells by probiotics. *For Immunopathol Dis Therap.* 2016; 7(1-2):41-55.
59. Azad MAK, Sarker M, Li T, Yin J. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:9478630.
60. Ohland CL, MacNaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010; 298(6):G807-19.
61. Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG A Review. *J Clin Gastroenterol.* 2019; 53 (Suppl 1):S1-41.

Approach to probiotics in pediatrics: the role of *Lactobacillus rhamnosus* GG

- a. Task Force on Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- b. Department of Mother and Child Health, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.
- c. Outpatient Clinic of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Hospital Pediátrico Federico Falcón, Pilar, Argentina.
- d. Department of Pediatrics, Grupo Médico Las Lomas, San Isidro, Argentina.
- e. Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario, Argentina.
- f. Institute of Industrial Dairy Science (CONICET-UNL), School of Chemical Engineering, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

E-mail address:
Gabriel Vinderola:
gvinde@fiq.unl.edu.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
Mead Johnson Nutrition Argentina facilitated the meetings and technical details of this study. The manuscript was written with the help of all authors in an autonomous manner; the company did not interfere with the editorial management or the final article. The authors state that their only relationship with Mead Johnson Nutrition Argentina was their participation in conferences and symposiums organized by the company, as in others carried out by other companies.

Received: 12-22-2020
Accepted: 8-4-2021

Christian Boggio Marzet^a , Fernando Burgos^b , Mónica Del Compare^c ,
Ingrid Gerold^d , Omar Tabacco^e , Gabriel Vinderola^f 

ABSTRACT

Preterm birth, C-sections, antibiotics, and limited breastfeeding contribute to the increase in noncommunicable diseases. Our objective was to perform a descriptive review of probiotic use in pediatrics, focused on *Lactobacillus rhamnosus* GG. Certain probiotics have demonstrated to be effective in acute diarrhea and antibiotic-associated diarrhea. *L. rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii* may shorten their duration and symptoms. *L. reuteri* DSM 17938 and *L. rhamnosus* GG were effective to manage infant colic. The use of this strain in infant formulas for cow's milk protein allergy may promote an earlier tolerance acquisition. In relation to the prevention of atopic dermatitis, the administration of *L. rhamnosus* GG during pregnancy reduced its development in the infant. The use of probiotics as adjuvants is a possibility to consider in current pediatric practice.

Key words: microbiota, probiotics, infant formulas, *Lactobacillus rhamnosus* GG.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e1>

To cite: Boggio Marzet, Burgos F, Del Compare M, Gerold I, et al. Approach to probiotics in pediatrics: the role of *Lactobacillus rhamnosus* GG. Arch Argent Pediatr 2022;120(1):e1-e7.

INTRODUCTION

The combination of factors like preterm birth and low birth weight, elective C-sections, antibiotic use in the first 2 years of life, and limited breastfeeding contributes to an increase in noncommunicable diseases among children.^{1,2} Early microbial interventions, such as those including probiotics, may be a complementary nutritional resource for the management of some of these conditions.³ The rationale for this study is to offer an update on the potential benefit of probiotic cultures for the prevention and treatment of certain chronic conditions that may develop in the first years of life. The objective was to perform a descriptive review of probiotic use in pediatrics, focused on *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG).

This article falls under the category "special articles", being a descriptive review of the subject. Each author conducted a review of studies published in Pubmed selecting those they considered relevant for inclusion in this article. CBM focused on the aspects related to allergies; FB centered on the aspects related to the mechanisms of action; MDC analyzed safety-related issues; IG described the benefits; OT explained perinatal colonization and probiotic use in neonatology; and GV described microbiological aspects. Key words included in the bibliographic search were probiotics, microbiome, allergy, safety, perinatal colonization, infants, mechanisms of action, and health benefits.

PERINATAL INTESTINAL COLONIZATION

The view we have of our relationship with microorganisms

has changed from being considered exclusively pathogens, to being fundamental members of a “healthy microbial environment” for the development of children and their immune, metabolic, and neurological maturation,^{4,5} since birth.

Perinatal colonization is influenced by the microbiome of the female reproductive system, where the *Lactobacillus* genus prevails.²

The uterine environment is not sterile either. The presence of microbes in the placenta, amniotic fluid, and meconium has been demonstrated,⁶ but it is not possible yet to speak of a “fetal microbiome”.

The moment of birth and the first hours of life define the infant’s microbiome.⁷ There are taxonomic differences between the microbiome of neonates born via vaginal delivery and via C-section. Breastfeeding, ideally initiated in the first hour after birth, provides microorganisms, specific oligosaccharides, and immune factors.⁸ The functional effects of breastfeeding, although not strictly nutritional, are related to immunity, maturation, and metabolism, and the infant’s microbiome serves as an intermediary.

The mother’s diet affects microbial vertical transmission.⁹ Lactobacilli and bifidobacteria are well-known microbial groups due to their benefits in infants in this stage, who are capable of fermenting human milk oligosaccharides and generating an acid setting in the intestinal lumen that hurdles pathogen colonization; in addition, they function as mediators of children’s development.¹

When the factors that promote an adequate perinatal intestinal colonization (term birth, vaginal delivery, breastfeeding) are affected by events such as preterm birth or a C-section or antibiotic use, a microbial intervention with probiotics is an alternative to address the problems resulting from such events.

PROBIOTICS

In 2002, the World Health Organization established that probiotics are “live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host”.¹⁰ Probiotics may be available as dietary supplements or in fermented (yogurts) and not fermented products (infant formulas),¹¹ in which viability may be verified.¹²

Probiotics should have a microbiological identification (genus, species, and strain); be safe in the subjects in whom they will be administered;

be viable at the time of administration; and have clinical studies that demonstrate their benefits.¹³ Effects are strain-dependent. For example, *L. rhamnosus* CRL1505 and *L. rhamnosus* GG are different strains. The former is used in a social education program and is effective in the prevention of airway infections.¹⁴ The highest number of studies¹⁶ have focused on the clinical effectiveness of *L. rhamnosus* GG, isolated by Goldin and Gorbach;¹⁵ the first human trial was registered in 1995 for the management of acute rotavirus gastroenteritis.¹⁷

In several cases, the benefits of probiotics are observed without significant modifications in the composition or function of gut microbiota due to the multiple mechanisms of actions involved in the benefits they provide.¹⁸

PROBIOTICS SAFETY

The assessment of a strain’s safety is a mandatory stage, prior to the determination of probiotic properties, and considers its microbiological identity, route of administration, dosage, and health status of the target population group.¹⁹

In general terms, lactobacilli are safe and have been included in the positive list of qualified presumption of safety (QPS) established by the European Food Safety Authority.²⁰ The risk for infection from these microorganisms was estimated in approximately 1 per every 10 million people.²¹ Several studies have demonstrated the safety of LGG, even in immunocompromised patients (preterm infants, patients with inflammatory bowel disease or human immunodeficiency virus, or older adults, among others).²²

Patients with severe immunocompromise (acute pancreatitis, major gastrointestinal surgery) may benefit from probiotic use because they are susceptible to sepsis, systemic inflammatory response or multiple organ failure. However, the bibliographic report of certain adverse effects in these patients²³ makes it necessary to prove the safety of each particular strain in the target condition. Probiotics are not recommended in patients with central venous line, short bowel syndrome or heart valve disease.²³

Due to the possibility of antibiotic resistance transfer from orally administered strains to microorganisms living in the gut microbiota, molecular technology is used to warrant the absence of antibiotic resistance transfer genes in strains being considered as candidates for

probiotic use.²⁴

L. rhamnosus GG® is considered safe by the United States Food and Drug Administration (FDA). In Europe, *L. rhamnosus* strains have a QPS status and their use as infant formula ingredient has been authorized. All *L. rhamnosus* strains, including LGG, are sensitive to most clinical antibiotics, but resistant to vancomycin; however, this is an inherent factor that is not transferred.²⁵

In populations with egg or cow's milk protein allergy, the risk for an allergic reaction does not depend on the probiotic itself, but on the excipients used in its formulation. Certain products marketed as including probiotics showed traces of allergens that were not described in the label.²⁶ The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition and the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics have issued statements about the use of specific strains and the safety aspects to be taken into consideration before their administration.²⁷

IMPACT OF PROBIOTICS ON HEALTH

In recent years, the scientific interest in the benefits of different probiotic strains for the prevention and management of gastrointestinal disorders, metabolic disorders,²⁸ allergies,²⁹ and immune system modulation in general has increased.³⁰ In pediatrics, the effectiveness of certain probiotics in the management of acute gastroenteritis,³¹ the prevention and management of antibiotic-associated diarrhea,³² infant colic,³³ and atopic eczema³⁴ has been demonstrated.

Certain *Saccharomyces boulardii*, *L. casei*, and *L. rhamnosus* strains have demonstrated their effectiveness in the management of acute diarrhea in children, especially those produced by rotavirus, shortening their duration by 1 day.^{35,36} In relation to antibiotic-associated diarrhea, LGG and *S. boulardii* are the probiotics with the greatest scientific evidence available. Their administration may reduce the risk for diarrhea by 51% if started on the same day as antibiotic therapy.

In relation to infant colic, a meta-analysis about the daily administration of *L. reuteri* DSM 17938 showed a significant reduction in crying time by 51 minutes per day.³⁷ LGG also demonstrated to be effective after the administration during 28 days, with a reduction of crying days to a half.³⁸

The usefulness of LGG for these gastrointestinal disorders is because of its stability

in relation to gastric acidity and bile and can perform its beneficial activity at the intestinal level.

Regarding obesity and metabolic syndrome, it has been demonstrated that the administration of *L. plantarum* and *L. rhamnosus* species improved the lipid profile; reduced adipose tissue; reduced total serum cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides; and increased HDL cholesterol.^{39,40}

In recent decades, the number of food, respiratory, and skin allergies has increased, which is consistent with the drastic reduction in the gut microbiota diversity and abundance, which, in turn related to the increase in preterm birth, C-sections, reduced breastfeeding, antibiotic use, lower exposure to the environment, and excessive hygiene. In support of the hygiene theory, epidemiological data have shown a lower incidence of allergies in rural versus urban populations.⁴¹ In this context, the attention goes to probiotic use for the prevention and management of asthma, atopic eczema, and food allergies. The factors contributing to atopic conditions include alterations in the skin barrier and intestinal mucosa.

The newborn infant's immune system is strongly dominated by T helper 2 (T_h2) cells, and the immune response to T helper 1 (T_h1) cells changes gradually to maintain homeostasis. The T_h2 phenotype results in higher immunoglobulin E (IgE) levels and mast cell activation, which in turn increases susceptibility to allergic diseases. The microbiota plays a relevant role in the balance of T_h1/T_h2 immune responses.⁴²

The general pathogenesis of an allergic response implies allergen (pollen, food, etc.) sensitization, which induces a transient inflammatory response, with increased allergen-specific IgE levels and migration of effector T cells, mast cells, and eosinophils to the exposure site. Eosinophils play an important role in respiratory and digestive allergies due to degranulation at the exposure site, which causes immune cell recruitment and tissue damage. Most antigens found in the gastrointestinal tract come from the diet and the gut microbiota and may affect immune tolerance; the antigen presentation of such dietary factors to regulatory T cells is a critical step to prevent an immune response to food antigens.⁴³ Any alteration in microbiota levels or diversity may affect mucosal immune tolerance, which leads to food and respiratory allergies.⁴⁴ In addition, low IgA levels in the intestinal barrier may also contribute to

food allergy. Low IgA levels and the microbiota are related: the gut microbiota may stimulate dendritic cells in Peyer's patches to activate B cells, which causes the production of specific IgA antibodies. Such stimulation may occur through the production of short-chain fatty acids by the microbiota.⁴⁵

The gut microbiota may also affect the development of oral tolerance and sensitization to food antigens. A greater presence of *Clostridia* and *Firmicutes* phylum species was related to cow's milk protein allergy in babies. The administration of casein formulas supplemented with LGG to babies with cow's milk protein allergy led to the enrichment of butyrate-producing species, thus promoting tolerance. Supplementation with LGG reduces the risk for other allergic manifestations.⁴⁶

L. rhamnosus GG is one of the most frequently studied probiotics for these conditions. To assess whether atopic dermatitis may be prevented in the first years of life, a study was conducted in 159 pregnant women with a family history of allergy. Participants received LGG (10^{10} CFU) or placebo every day for 2-4 weeks before giving birth. After birth, LGG was administered to the mother, who was exclusively breastfeeding, or to the baby for 6 months. The incidence of atopic eczema in the LGG group reduced significantly.³⁴ The infants born to mothers who received LGG had a lower risk for atopic dermatitis in their first 2 years of life.⁴⁷

Even with such extent of evidence, further studies are required because a systemic review of 29 clinical studies established that there is not enough evidence to recommend the use of probiotics in the primary prevention of allergic disease, such as asthma or allergic rhinitis. However, the authors suggested their use in pregnant/breastfeeding women with a history of allergy.⁴⁸

PROBIOTICS IN PRETERM INFANTS

In recent years, the industry of infant formulas has focused its efforts on research and development of the main factors responsible for the functional effects of human milk (oligosaccharides, microorganisms, and metabolites), and the addition of probiotics and prebiotics has demonstrated to be beneficial for the prevention of allergic disease during childhood.¹⁶

A preterm newborn infant represents an adequate model of vulnerability of the positive factors needed for the development of a healthy

gut microbiome due to intestinal immaturity, C-section, antibiotic use, and heterologous feeding; for these reasons, nutritional strategies to improve it have been studied,^{49,50} including probiotics. A systematic review with meta-analysis about probiotic use in preterm infants with a very low birth weight (30 randomized studies and 14 observational studies) showed favorable results across all analyzed variables (lower development of severe enterocolitis, late-onset sepsis, and mortality), although these studies were done using different microorganisms, alone or combined, and diverse dosages.⁵¹

Another systematic review in 4527 newborn infants born with less than 37 weeks of gestation showed that probiotic use was favorable to reduce the duration of exclusive enteral feeding. That study also showed positive effects on weight gain and postprandial mesenteric blood flow, although different strains and dosages were used, which does not allow to generalize the outcomes to all probiotics.⁵² However, there is consensus about the absence of complications resulting from probiotic use in preterm infants; therefore, such broad margin of safety is a very important aspect to be taken into consideration.

The use of LGG in 640 newborn infants with a very low birth weight (less than 1500 g) in the same unit for 8 years showed a higher incidence of severe necrotizing enterocolitis (NEC) after the use of this strain (10.2% versus 16.8%), but no sepsis events were reported.⁵³

In a recent publication, the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics and its Committee on Nutrition established a cautious position about the use of probiotics in preterm infants because they considered that the evidence lacked robustness. In addition, they suggested the need to establish the difference between each probiotic type used, the moment of initiation, dosage, and vehicle (human milk or formula) and emphasized the need to conduct further studies.⁵⁴ On the contrary, another recent report by the American Gastroenterological Association recommends using probiotics in preterm infants born at less than 37 weeks of gestation and with a low birth weight, including LGG among recommended strains, and analyzed parameters such as NEC, overall mortality, late-onset sepsis, and stay in the NICU.⁵⁵

Ultimately, the current evidence is very promising in relation to probiotic use in the field of neonatology in preterm newborn infants, to

reduce the incidence of main complications, e.g., NEC, late-onset sepsis, and overall mortality, with reliable safety margins. However, the specific probiotic to be used, alone or in combination, the time of treatment initiation and end, and the adequate dosage are yet to be determined. In addition, probiotic use in newborn infants with a very low birth weight (less than 1000 g) is still a mystery.

The microbiome of newborn infants is a large community of microorganisms developed in a symbiotic manner and in close relationship with the intestinal immune system. In addition to the potential use of probiotics, general neonatology practice for the management of these patients should be reviewed globally to facilitate the development of healthier bacterial species.

MECHANISM OF ACTION OF PROBIOTICS

Probiotics may affect the intestinal microorganism by acting on the mucosal immune mechanisms, interacting with commensal or potentially pathogenic microorganisms, generating metabolic products or communicating with the host's cells using chemical signal produced by its metabolism. It has been estimated that these phenomena may explain most of the benefits described for probiotics.

The most relevant mechanisms of action of probiotics include the resistance to pathogen colonization because they may temporarily occupy functional niches left vacant in the residing microbiota, thus preventing opportunistic infections, or may modify the local environment through the production of short-chain fatty acids, lactic acid, bacteriocins, and reactive oxygen species to inhibit pathogen growth.⁵⁶

Certain probiotics contribute to a greater availability of vitamin K, vitamin B12, pyridoxine, biotin, folic acid, nicotinic acid, and thiamin.⁵⁷ Some strains may be considered immunostimulatory due to their ability to induce natural killer cell-mediated immunity.⁵⁸ Others may be considered antiinflammatory due to their ability to induce interleukin-10.⁵⁹ Probiotics may also activate local macrophages, increasing antigen presentation to B cells and stimulating IgA secretion.⁶⁰

Particularly, among the mechanisms of action described for LGG, it is worth noting that polysaccharides and pili present on its surface allow it to adhere to and temporarily colonize the intestinal mucosa. LGG is able to

produce both a biofilm that can mechanically protect the mucosa, and different soluble factors beneficial to the gut by enhancing intestinal crypt survival, diminishing apoptosis of the intestinal epithelium, and preserving cytoskeletal integrity. Moreover, thanks to its lectin-like protein 1 and 2, LGG inhibits some pathogens such as *Salmonella*. LGG is able to stimulate a non-specific immune response mediated by IgA, IgG, and IgM and CD4+ T cell-dependent immune response and, at the same time, promote T_H1 immune response by reducing the expression of several activation and inflammation markers on monocytes and increasing the production of interleukin-10, interleukin-12, and tumor necrosis factor- α in macrophages.⁶¹

CONCLUSIONS

Preterm birth, low birth weight, elective C-sections, antibiotic use, and limited breastfeeding, among other factors, contributed to the increase in noncommunicable diseases among children. Probiotic use emerges as a safe microbiological strategy in pediatrics for the promotion of intestinal immunity.

L. rhamnosus GG (LGG) and *S. boulardii* have proven to be safe and effective for the prevention of acute diarrhea and antibiotic-associated diarrhea, shortening their duration and reducing their symptoms. In the case of infant colic, both *L. reuteri* DSM 17938 and LGG can significantly reduce its duration. In relation to the prevention of atopic dermatitis, LGG administered during pregnancy demonstrated to reduce its development in the infant.

Although further evidence is required about the therapeutic and preventive effects of probiotics on food allergies, the studies available to date suggest that the use of LGG in infant formulas for cow's milk protein allergy would promote an earlier tolerance acquisition. ■

REFERENCES

1. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017; 81:e00036-17.
2. Selma-Royo M, Tarrazó M, García-Mantrana I, Gómez-Gallego C, et al. Shaping Microbiota During the First 1000 Days of Life. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1125:3-24.
3. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant formula supplemented with biotics: Current knowledge and future perspectives. *Nutrients*. 2020; 12(7):1952.
4. Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr*. 2013; 167(4):374-9.
5. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-masters of host

- development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11(4):227-38.
6. Stinson LF, Boyce MC, Payne MS, Keelan JA. The not-so-sterile womb: Evidence that the human fetus is exposed to bacteria prior to birth. *Front Microbiol.* 2019; 10:1124.
 7. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16(1):86.
 8. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(7):647-54.
 9. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015; 26:26050.
 10. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11(8):506-14.
 11. Sanders ME, Marco ML. Food formats for effective delivery of probiotics. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2010; 1:65-85.
 12. Vinderola G, Reinheimer J, Salminen S. The enumeration of probiotic issues: From unavailable standardised culture media to a recommended procedure? *Int Dairy J.* 2019; 96:58-65.
 13. Binda S, Hill C, Johansen E, Obis D, et al. Criteria to Qualify Microorganisms as "Probiotic" in Foods and Dietary Supplements. *Front Microbiol.* 2020; 11:1662.
 14. Villena JC, Salva MS, Nuñez MS, Corzo J, et al. Probiotics for Everyone! The Novel Immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 and the Beginning of Social Probiotic Programs in Argentina. *Int J Biotechnol Wellness Ind.* 2012; 1(3):189-98.
 15. Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: Focus on *Lactobacillus* GG. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2015; 61(4):273-92.
 16. Dronkers TMG, Ouwehand AC, Rijkers GT. Global analysis of clinical trials with probiotics. *Heliyon.* 2020; 6(7):e04467.
 17. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 20(3):333-8.
 18. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 9:454.
 19. Sanders ME, Akkermans LMA, Haller D, Hammerman C, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes.* 2010; 1(3):164-85.
 20. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), Ricci A, Allende A, Bolton D, et al. Scientific Opinion on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA†. *EFSA J.* 2017; 15(3):e04664.
 21. Bernardeau M, Guguen M, Vernoux JP. Beneficial lactobacilli in food and feed: Long-term use, biodiversity and proposals for specific and realistic safety assessments. *FEMS Microbiol Rev.* 2006; 30(4):487-513.
 22. Bernardeau M, Vernoux JP, Henri-Dubernet S, Guéguen M. Safety assessment of dairy microorganisms: the *Lactobacillus* genus. *Int J Food Microbiol.* 2008; 126(3):278-85.
 23. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr.* 2018; 107(6):927-37.
 24. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2011; (200):1-645.
 25. Tynkkynen S, Singh K V, Varmanen P. Vancomycin resistance factor of *Lactobacillus rhamnosus* GG in relation to enterococcal vancomycin resistance (van) genes. *Int J Food Microbiol.* 1998; 41(3):195-204.
 26. Martín-Muñoz MF, Fortuni M, Caminoa M, Belver T, et al. Anaphylactic reaction to probiotics: Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23(8):778-84.
 27. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: A systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(2):238-50.
 28. Choi S, Hwang YJ, Shin MJ, Yi H. Difference in the gut microbiome between ovariectomy-induced obesity and diet-induced obesity. *J Microbiol Biotechnol.* 2017; 27(12):2228-36.
 29. Mennini M, Dahdah L, Artesani MC, Fiocchi A, Martelli A. Probiotics in asthma and allergy prevention. *Front Pediatr.* 2017; 5:165.
 30. Guarner F, Requena T, Marcos A. Consensus statements from the workshop "Probiotics and health: Scientific evidence." *Nutr Hosp.* 2010; 25(5):700-4.
 31. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. *N Engl J Med.* 2018; 379(21):2002-14.
 32. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(3):495-506.
 33. Anabrees J, Indrio F, Paes B, Alfaleh K. Probiotics for infantile colic: A systematic review. *BMC Pediatr.* 2013; 13:186.
 34. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 357(9262):1076-9.
 35. Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, Yargic ZA, Vandenplas Y. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert Opin Biol Ther.* 2012; 12(4):395-410.
 36. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: The effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(9):1079-87.
 37. Sung V, D'Amico F, Cabana MD, Chau K, et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2018; 141(1):e20171811.
 38. Savino F, Montanari P, Galliano I, Daprà V, Bergallo M. *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) for the management of infantile colic: a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2020; 12(6):1693.
 39. Torres S, Fabersani E, Marquez A, Gauffin-Cano P. Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics. *Eur J Nutr.* 2019; 58(1):27-43.
 40. Ettinger G, MacDonald K, Reid G, Burton JP. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut Microbes.* 2014; 5(6):719-28.
 41. Daley D. The evolution of the hygiene hypothesis: The role of early-life exposures to viruses and microbes and their relationship to asthma and allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014; 14(5):390-6.
 42. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res.* 2015; 77(1-2):220-8.
 43. Kim KS, Hong SW, Han D, Yi J, et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science.* 2016; 351(6275):858-63.

44. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2):434-40. e1-2.
45. Suzuki K, Kawamoto S, Maruya M, Fagarasan S. GALT: Organization and dynamics leading to IgA synthesis. *Adv Immunol.* 2010; 107:152-85.
46. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(6):1906-13.e4.
47. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(1):119-21.
48. Cuello-García CA, Brozek JL, Fiocchi A, Pawankar R, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(4):952-61.
49. Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, Fernández González S, et al. The evolving microbiome from pregnancy to early infancy: a comprehensive review. *Nutrients.* 2020; 12(1):133.
50. Diggikar S. Neonatal microbiome: A complex, invisible organ and its evolving role in neonatal illness and beyond. *J Clin Neonatol.* 2019; 8(1):5-9.
51. Dermishi E, Wang Y, Yan C, Hong W, et al. The "Golden Age" of Probiotics: a systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies in preterm infants. *Neonatology.* 2017; 112(1):9-23.
52. Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100(6):1508-19.
53. Kane AF, Bhatia AD, Denning PW, Shane AL, Patel RM. Routine Supplementation of *Lactobacillus rhamnosus* GG and Risk of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* 2018; 195:73-9.e2.
54. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Pr. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 70(5):664-80.
55. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2020; 159(2):697-705.
56. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr.* 2019; 10(Suppl 1):S49-66.
57. Gu Q, Li P. Biosynthesis of Vitamins by Probiotic Bacteria. In: Rao V, Rao L (eds). *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health.* Rijeka: IntechOpen; 2016. Págs.135-48.
58. Aziz N, Bonavida B. Activation of natural killer cells by probiotics. *For Immunopathol Dis Therap.* 2016; 7(1-2):41-55.
59. Azad MAK, Sarker M, Li T, Yin J. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:9478630.
60. Ohland CL, MacNaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010; 298(6):G807-19.
61. Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG A Review. *J Clin Gastroenterol.* 2019; 53 (Suppl 1):S1-41.

Intolerancia a la lactosa: mitos y verdades. Actualización

Lactose intolerance: myths and facts. An update

M. del Carmen Toca^a , Adriana Fernández^b , Marina Orsi^c , Omar Tabacco^d ,
Gabriel Vinderola^e 

- a. Consultorios Médicos Pediátricos, Ramos Mejía, Argentina.
- b. Servicio de Nutrición y Dietoterapia, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- c. Servicio de Gastroenterología, Hepatología Infantil, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- d. Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario, Argentina.
- e. Instituto de Lactología Industrial (CONICET-UNL), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Correspondencia:

M. del Carmen Toca:
mtoca@intramed.net

Financiamiento:

Nutricia Bagó facilitó las reuniones de trabajo y colaboró para la realización de los gráficos. Nutricia Bagó no tuvo participación en el escrito ni control editorial alguno. Ninguno de los autores tiene relación comercial con Nutricia Bagó, excepto haber participado de conferencias organizadas por la empresa, así como en eventos de otras empresas.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 6-4-2021

Aceptado: 21-7-2021

RESUMEN

La lactosa es el principal carbohidrato de la leche materna. Es un disacárido conformado por glucosa y galactosa. Su producción en la glándula mamaria es independiente de la dieta materna. Además de proveer energía, es la única fuente de galactosa de la dieta, necesaria para la síntesis de macromoléculas como oligosacáridos, glicoproteínas y glicolípidos. Favorece la absorción y retención de calcio, magnesio y cinc. Su digestión por la enzima lactasa y posterior absorción tienen lugar en intestino delgado. El déficit de lactasa, que puede ser primario congénito (muy infrecuente), primario tardío o secundario por lesión intestinal, puede generar intolerancia con síntomas como dolor, distensión abdominal, flatulencia y diarrea. En el colon, bifidobacterias y lactobacilos pueden hidrolizarla. El manejo nutricional de la intolerancia deberá hacerse siempre preservando la lactancia materna. La reducción o suspensión de la lactosa deberá ser transitoria y se reemplazarán alimentos suspendidos por otros con adecuados aportes calóricos, proteicos y de minerales y vitaminas.

Palabras clave: lactosa, leche humana, lactasa, microbiota, intolerancia a la lactosa.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.59>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.59>

Cómo citar: Toca MC, Fernández A, Orsi M, Tabacco O, Vinderola G. Intolerancia a la lactosa: mitos y verdades. Actualización. Arch Argent Pediatr 2022;120(1):59-66.

INTRODUCCIÓN

La lactosa es un componente importante de la leche materna. Es el principal hidrato de carbono y fuente de energía en la mayoría de las leches de mamíferos y, como tal, ha sido parte importante en la dieta del humano desde sus orígenes.¹ La lactosa es un disacárido formado por dos monosacáridos: la galactosa y la glucosa. Estos se unen por un enlace glucosídico β -1 $\rightarrow$ 4, una unión entre los carbonos 1 de la galactosa y el átomo de carbono 4 de la glucosa. La hidrólisis de esta unión requiere de una enzima específica llamada lactasa o β -galactosidasa para la posterior absorción de los monosacáridos generados en el intestino delgado. La actividad de la lactasa intestinal es máxima al nacer y declina progresivamente con el destete; persiste solo en algunos individuos hasta la adultez. Globalmente, el 35 % de la población de adultos es lactasa persistente, con gran variabilidad en las distintas regiones geográficas, dependiendo de las culturas alimentarias, con una persistencia del 90 % en poblaciones nórdicas versus un 10 % en el sudeste asiático.² No contamos con datos de persistencia de lactasa en nuestro país.

En los últimos años, fueron publicados estudios que cambiaron conceptos sobre la importancia nutricional de la lactosa, su producción, digestión y absorción.¹ Las investigaciones sobre la actividad de la lactasa antes y después de dietas con lactosa y libres de lactosa, los estudios genéticos y de la microbiota intestinal en poblaciones lactasa persistente y lactasa no persistente son parte de estos avances.^{1,2}

A pesar de estos nuevos conocimientos, se han hecho mucho más populares los “efectos adversos” que los beneficios, y se le atribuyen con frecuencia, erróneamente síntomas gastrointestinales adversos.¹⁻⁴ Esto genera que se realicen cambios alimentarios, que se suspenda la lactosa por períodos prolongados, interrumpiendo incluso la lactancia materna, y se evite el consumo de lácteos desde los primeros años hasta la adultez, sin evidencia que lo sustente. Este temor por los efectos adversos en etapas tempranas de la vida puede generar un hábito tendiente a la reducción o suspensión de la ingesta de lácteos en niños y adolescentes, con consecuencias adversas para el crecimiento normal, ya que consumir leche en porciones adecuadas a temprana edad proporciona energía, proteínas de alto valor biológico, vitamina D, B₁₂ y calcio.

Con el objetivo de esclarecer la importancia clínica y nutricional de la lactosa, y de la actividad de la lactasa a lo largo de la vida, describir los avances en el conocimiento fisiopatológico de la intolerancia a la lactosa y la importancia de la microbiota intestinal orientados a la mejor elección de estrategias en su manejo, nos reunimos profesionales especialistas en pediatría, nutrición, gastroenterología y microbiología, revisamos la bibliografía disponible, discutimos y elaboramos este documento.

CONCENTRACIÓN DE LACTOSA EN LA LECHE HUMANA, EN LA LECHE DE VACA Y EN FÓRMULAS INFANTILES

La lactosa es el principal y único hidrato de carbono digerible de la leche humana (LH) y de otros mamíferos (vaca, oveja y cabra). Su concentración varía en las diferentes especies.

En la LH, la lactosa constituye el 90 % de los hidratos de carbonos, con una concentración aproximada de 7 g/100 ml, lo que representa el 40 % de las calorías aportadas. La concentración de lactosa tiende a aumentar con el tiempo de lactancia.

La leche de vaca contiene 4,6 g/100 ml. Las fórmulas infantiles de inicio contienen 5,4-8,2 g/100 ml de lactosa (entre 9,0 y 14,0 g/100 kcal según el *Codex Alimentarius*).⁵ En las fórmulas de continuación, el contenido de lactosa es menor, con igual cantidad total de hidratos de carbono, ya que el *Codex Alimentarius* establece que hasta un 30 % de estos pueden ser maltodextrinas.

RELACIÓN ENTRE PRODUCCIÓN DE LACTOSA EN LA GLÁNDULA MAMARIA Y DIETA MATERNA

Las células de la glándula mamaria sintetizan lactosa en el aparato de Golgi a partir de la glucosa que llega por el torrente sanguíneo y se libera al lumen alveolar conjuntamente con las proteínas. Su síntesis es dirigida por la enzima sintetasa, formada por dos unidades, la subunidad lactoalbúmina alfa, proteína sérica de la leche, y una galactosiltransferasa. Durante la gestación, la lactoalbúmina se mantiene inactiva, pero en el momento del parto la prolactina induce su actividad. Su producción es independiente del consumo de lácteos con lactosa en la dieta materna.

La secreción de lactosa incrementa la presión osmótica intraalveolar por concentración de sustancias disueltas, en relación con el exterior del alvéolo, donde circula la sangre. Como resultado, se establece un flujo de agua desde la sangre exterior hacia la luz de los alvéolos. Por todo esto, la lactosa es considerada como la molécula reguladora de la cantidad de agua que se incorpora al alvéolo y, por lo tanto, del volumen de leche producido. Esto mantiene un contenido de lactosa en la leche humana que garantiza su flujo y una baja osmolaridad, similar a la del plasma materno. La lactosa provee el 60 % de la osmolaridad de la leche humana.⁶

BENEFICIOS DEL CONSUMO DE LACTOSA

La lactosa ofrece múltiples beneficios para la salud de los lactantes, además de ser una importante fuente de energía. Su composición (glucosa-galactosa) participa en la producción de diferentes macromoléculas (oligosacáridos, glicoproteínas, glicolípidos).

Ejerce efectos moduladores a nivel intestinal y su hidrólisis en monosacáridos posee un efecto de rehidratación a nivel del intestino delgado, ya que la absorción activa de la glucosa es acompañada por sodio y agua.⁷ Es fuente principal para la formación de los oligosacáridos más complejos de la LH que tienen funciones prebióticas.^{8,9}

Diferentes estudios animales que compararon fórmulas infantiles con o sin lactosa demostraron que la mejor absorción de calcio estaba asociada con el contenido de lactosa en la dieta.^{10,11} Uno de los mecanismos propuestos es la reducción de pH que produce su fermentación en la luz intestinal, aumentando así la solubilidad y absorción de este mineral. Se demostró también una mejor absorción de cinc y magnesio asociada

al contenido de lactosa. Sin embargo, los estudios realizados en humanos no pudieron confirmar estos hallazgos.^{12,13}

PODER ENDULZANTE Y CARIOGÉNICO DE LA LACTOSA

La lactosa tiene un índice glucémico más bajo y un menor efecto endulzante y cariogénico respecto a otros hidratos de carbono.¹⁴⁻¹⁶

Su menor efecto edulcorante resulta beneficioso para el desarrollo de los hábitos de ingesta del lactante. A diferencia de la sucrosa o la maltodextrina, la lactosa no produce efectos de gratificación a nivel del sistema nervioso central.

GALACTOSA, SU IMPORTANCIA

La lactosa es la única fuente de galactosa de la dieta.^{1,17} La galactosa es crucial en el metabolismo humano no solo por su rol como fuente de energía, sino también en la producción de macromoléculas como galactocerebrósidos, gangliósidos y mucoproteínas, que son constituyentes de las membranas de las células nerviosas. Por lo tanto, tiene una relación directa con el neurodesarrollo temprano.¹⁸

Aproximadamente el 80 % de la galactosa ingerida es depositada en el hígado y constituye una importante fuente de energía movilizable. El resto se transporta a otros órganos y tejidos, como el cerebro, para producir aminoácidos, o bien hacia la glándula mamaria para producir lactosa en la LH.¹⁹

EFFECTOS DE LA LACTOSA SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La lactosa tiene un rol fundamental como nutriente de la microbiota intestinal a edad temprana, ya que forma parte estructural de los oligosacáridos de la LH (HMO, sigla en inglés de *human milk oligosaccharides*). Los más de 200 HMO descritos hasta la actualidad tienen un denominador común: todos contienen un núcleo de lactosa en cada una de sus moléculas.²⁰ Especies del grupo de las bifidobacterias, como *Bifidobacterium breve*, *B. infantis*, *B. longum* y *B. lactis*,²¹ son capaces de liberar lactosa a partir de ciertos HMO a través de la acción de la enzima β -hexosaminidasa, siendo luego la lactosa hidrolizada por la β -galactosidasa (lactasa bacteriana) de lactobacilos y bifidobacterias en sus azúcares constitutivos: glucosa y galactosa.²² Se ha demostrado que la administración oral de lactosa es capaz de aumentar significativamente la población de lactobacilos y bifidobacterias del intestino.²³

Además, estudios *in vitro* muestran que la lactosa induce la expresión del gen CAMP (por la sigla en inglés de *cathelicidin antimicrobial peptide*) que codifica la única catelicidina humana (péptido antimicrobiano) en células epiteliales del colon, de forma dependiente de la dosis y del tiempo de administración. Este trabajo sugiere una función adicional sobre la inmunidad innata mediante la regulación positiva de los péptidos antimicrobianos gastrointestinales, que puede conducir a la protección del intestino neonatal contra patógenos y a la regulación de la microbiota del lactante.²⁴

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LACTOSA

El intestino delgado es capaz de absorber solamente monosacáridos, por lo cual es necesaria la hidrólisis de la lactosa, que es efectuada por la enzima lactasa (denominada también β -galactosidasa), la que se expresa en la superficie del ribete o borde en cepillo de las células epiteliales del intestino delgado. Su abundancia es alta en la parte proximal del yeyuno y declina hacia el íleon.² Los productos de su hidrólisis (glucosa y galactosa) son absorbidos en el polo apical del enterocito: la glucosa, principalmente en forma activa conjugada con la absorción de sodio y agua; y la galactosa, mediante facilitadores.

ACTIVIDAD DE LA LACTASA AL NACIMIENTO Y A LO LARGO DE LA VIDA

La actividad de la lactasa intestinal es detectable en el intestino fetal a las 8 semanas de gestación, pero aumenta notablemente de las 24 a las 40 semanas.^{1,2,25} Después de la primera alimentación con LH, hay un rápido aumento de la actividad de la lactasa para promover la digestión de la lactosa; supera el 98 % de eficiencia dentro de los 5 días de vida.²⁵ Shulman y cols., demostraron que bebés prematuros con alimentación enteral temprana exhibieron una mayor actividad enzimática (100 %) que aquellos a quienes se les postergó la alimentación (60 %), y que a los 10 días de vida el nivel de lactasa fue mayor en niños alimentados con LH que en aquellos que recibieron una fórmula infantil.²⁶ A pesar de esta "relativa deficiencia de lactasa" en prematuros, los síntomas clínicos de intolerancia son poco comunes y la ingesta de lactosa no está contraindicada.²

El contenido y la persistencia a lo largo de la vida de la actividad de la lactasa en el intestino delgado de los mamíferos están genéticamente regulados, pero mecanismos epigenéticos no

comprendidos aun completamente pueden modificar la expresión fenotípica. Es una observación frecuente que la capacidad de lactasa disminuya progresivamente desde el año de vida, acompañando a las menores necesidades de lácteos como fuente energética en la dieta del niño. A partir de esta edad, un grupo poblacional persistirá con la actividad y otro grupo la perderá totalmente.^{1,2,27,28} La persistencia de la actividad de la lactasa es un fuerte y positivo rasgo genético seleccionado a lo largo de la evolución. Actualmente, aproximadamente el 35 % de la población adulta es lactasa persistente.^{1,2,28}

DÉFICIT DE LACTASA. SU RELACIÓN CON EL CONSUMO DE LACTOSA

La disminución de la capacidad de digerir la lactosa es variable entre individuos, pero es apropiado destacar que la actividad enzimática no es inducible a partir de una mayor ingesta del sustrato. La opinión actual es que, después de que la actividad de lactasa se haya establecido completamente, ya no está influenciada por los cambios en la dieta y/o la ingesta de lactosa.^{1,2,27,28}

TIPOS DE DÉFICIT DE LACTASA

Intolerancia a la lactosa

Los factores que influyen en el grado de tolerancia a la lactosa son la capacidad digestiva, el nivel de lactasa en el enterocito, el ritmo en que es ofrecida a la luz intestinal, el estado de integridad de la estructura vellositaria, la microbiota del huésped y la funcionalidad colónica.³⁰ La lactosa que no pudo ser hidrolizada ni absorbida en intestino delgado llega al colon y es fermentada por las bacterias allí residentes. Pueden ser bacterias saludables que producen metabolitos beneficiosos para el huésped o, más

distalmente, bacterias productoras de gases como hidrógeno, dióxido de carbono y metano (H_2 , CO_2 o CH_4), y metabolitos dañinos.^{2,27}

Los “intolerantes” son individuos con síntomas originados por la mala digestión y malabsorción de lactosa. El cuadro clínico puede aparecer entre los 30 minutos y las 2 horas posteriores a la ingesta, y se caracteriza por diarrea provocada por la presencia de lactosa en la luz intestinal, que genera presión osmótica que atrae agua a la luz intestinal, con heces blandas a líquidas, y tránsito acelerado. La fermentación genera gases que causan distensión y dolor abdominal, cólicos y/o sensación de plenitud posprandial, eructos, náuseas y deposiciones ácidas que se acompañan de eritema perianal (Tabla 1 y Figura 1).^{27,30}

Déficit secundario de lactasa

El déficit secundario es generado por daño del epitelio intestinal que puede presentarse en niños con gastroenteritis por rotavirus, con parasitosis (*Giardia lamblia*), en las enteropatías por alergia a la proteína de leche de vaca, por enfermedad celíaca, por enfermedad de Crohn, por SIDA, por desnutrición o por falta de superficie absorptiva, como en el síndrome de intestino corto.

La falta de actividad lactasa es transitoria y reversible, es decir que va a mejorar cuando se recupere el daño intestinal subyacente.^{27,30}

Para la confirmación de diferentes tipos de déficit de lactasa con síntomas de intolerancia a la lactosa, existen estudios histológicos y pruebas clínicas diagnósticas (Tabla 2).

MICROBIOTA INTESTINAL Y MECANISMO DE ADAPTACIÓN COLÓNICA

Las bacterias de los grupos de las bifidobacterias y lactobacilos tienen una lactasa

TABLA 1. Tipos de déficit de lactasa

Déficit de lactasa primaria congénita	Enfermedad autosómica recesiva. Muy poco frecuente. Con ausencia o reducción de la actividad de lactasa desde el nacimiento, que causa diarrea grave, acidosis e hipercalcemia. ^{27,29,30}
Déficit de lactasa primaria temprana	Actividad de lactasa disminuida al nacer. Transitoria, más frecuente en prematuros, reversible por la alimentación, especialmente por la LH. ^{1,27,30}
Déficit de lactasa primaria tardía o del adulto	Expresión genética, autosómica recesiva. Puede comenzar a los 5 a 6 años o en la adolescencia. Irreversible, de aparición lenta y progresiva, observada en el 65 % de la población adulta mundial (LNP). ^{1,2,27,28,30}
Déficit de lactasa secundaria	Es la pérdida de actividad por daño de las vellosidades del intestino delgado. Puede ocurrir a cualquier edad, en individuos LP o LNP. Reversible con la curación de la lesión intestinal. ^{1,2,27,30}

LH: leche humana; LNP: lactasa no persistente; LP: lactasa persistente.

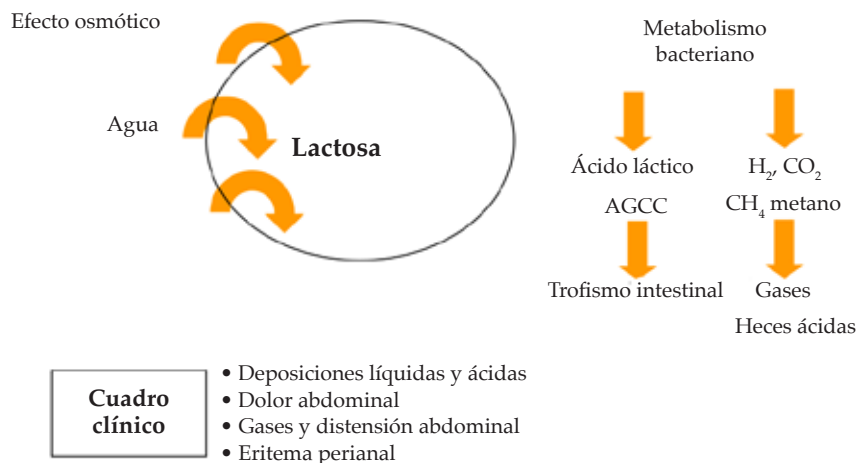
bacteriana que les permite digerir y utilizar la lactosa como fuente de energía. El proceso de fermentación genera ácidos grasos de cadena corta (AGCC) beneficiosos, entre ellos el ácido butírico, importante fuente de energía para el epitelio colónico, pero no producen gases como el hidrógeno y el metano, como sucede con otras bacterias heterofermentativas residentes en el colon (Figura 2). A su vez, está demostrado que la ingesta regular de lactosa estimula, como efecto prebiótico, el crecimiento de estas bacterias saludables.

Algunos individuos intolerantes a la lactosa suelen manifestar que experimentan

menos síntomas gastrointestinales, de menor intensidad, a medida que incorporan gradual y progresivamente alimentos con lactosa. Esto sugiere que algunos mecanismos de adaptación relacionados con el procesamiento de la lactosa se producen durante la ingesta progresiva y sostenida de este disacárido.

Este proceso denominado “adaptación colónica” a la alimentación con lactosa parece ser reversible, es decir, cuando se excluye la lactosa de la dieta, la adaptación gradualmente desaparece, lo que a su vez podría provocar síntomas de intolerancia cuando se reintroduce de repente la lactosa en la dieta.²

FIGURA 1. Intolerancia a la lactosa



Los síntomas de intolerancia son generados por el efecto osmótico de la lactosa en la luz intestinal y por el efecto fermentativo de bacterias colónicas productoras de gases como hidrógeno, dióxido de carbono y metano (H₂, CO₂ o CH₄), metabolitos dañinos y ácidos.

H₂: hidrógeno; CO₂: dióxido de carbono; AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

Fuente: elaboración propia.

TABLA 2. Diagnóstico de intolerancia a la lactosa

Déficit de lactasa primaria congénita	Prueba genética o una endoscopia digestiva alta, con toma de biopsia intestinal y posterior medición de actividad de lactasa por gramo de tejido en mucosa duodenal. ^{29,30}
Déficit de lactasa primaria tardía o del adulto	1. Prueba de suprimir el aporte y ver respuesta clínica. Inespecífica. Puede ser útil en una forma secundaria con diagnóstico etiológico claro. ¹
Déficit de lactasa secundaria	2. Medición de sustancias reductoras en materia fecal. Poco específica. Otros HC, como HMO, pueden generar sustancias reductoras, sin presentar síntomas. ¹
	3. Prueba de hidrógeno en aire espirado o prueba de aliento: es rápida, no invasiva y más específica. Mide el hidrógeno producido por bacterias colónicas. ^{1,27,30}
	4. Prueba genética para diagnóstico de deficiencia primaria tardía por la detección de polimorfismo C/T-13910 (LNP). ^{1,28,30}

LNP: lactasa no persistente; HMO: oligosacáridos de la leche humana (por su sigla en inglés); HC: hidratos de carbono.

EL ROL DE LOS BIÓTICOS Y LOS ALIMENTOS FERMENTADOS

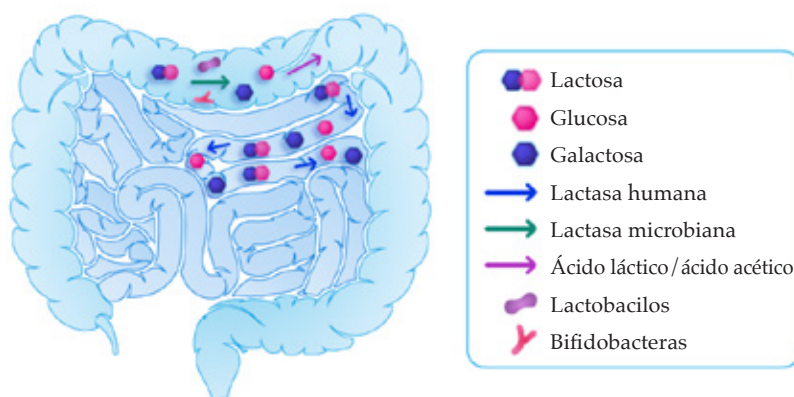
La LH tiene lactosa, oligosacáridos (que actúan como prebióticos) y bacterias, lo que asegura una colonización intestinal temprana con microbiota saludable y una adaptación colónica que permitirá reducir los síntomas de la mala digestión de lactosa.

Cuando la alimentación con LH no es

posible, el agregado de prebióticos, probióticos, simbióticos, posbióticos a la fórmula infantil podría ser una estrategia al promover un ecosistema intestinal más saludable, que asegura una mejor recuperación. Cada uno de estos bióticos posee diferente grado de evidencia científica sobre su efectividad.

Savaiano y colaboradores demostraron que la ingestión regular de prebióticos (galacto-

FIGURA 2. Contribución colónica a la digestión de la lactosa



La mayor parte de la lactosa que ingresa al tubo digestivo es hidrolizada y absorbida en la parte proximal del intestino delgado. En los casos donde la lactosa escapa a la digestión en intestino delgado, la microbiota colónica, especialmente lactobacilos y bifidobacterias, pueden contribuir a su fermentación sin producción de gases. La contribución colónica al metabolismo de la lactosa dependerá de la composición de la microbiota de cada individuo.

Fuente: Elaboración propia.

TABLA 3. Contenido de lactosa cada 100 g de alimentos

Contenido bajo (0-2 g)	Contenido medio (2-5 g)	Contenido alto (> 5 g)
Margarina, manteca	Yogur	Crema
Quesos: mozzarella, parmesano, gruyer, azul, emmental, brie, cheddar	Queso blanco o fresco, camembert	Helados de leche Queso cremoso, unttable
Leche reducida en lactosa		Leche entera, semidescremada, descremada, en polvo, condensada, chocolatada

Adaptado de: Salas-Salvadó J. "Dieta controlada en lactosa". En: Salas-Salvadó J. *Nutrición y dietética clínica*. 3.^{era} ed. Barcelona: Elsevier, 2014: 222.

TABLA 4. Componentes nutricionales de la leche de vaca y de bebidas vegetales por porción

Bebida	Cal (kcal)	HC (g)	Proteínas (g)	Grasas (g)	Calcio (mg)/vitamina D (µg)
Leche de vaca entera	114	9**	6,8	6,5	230/2
*Base arroz	59	8,2***	0	2,8	290/1
*Base almendras	48	6,4***	1,1	2,1	291/1
*Base soja	80	8***	5,2	3	240*/2

HC: hidratos de carbono.

*Suplementadas con calcio y vitamina D.

**El principal HC es la lactosa.

***El principal HC es la sacarosa.

oligosacáridos) mejora los síntomas y los resultados de la prueba de hidrógeno espirado.³¹ Sin embargo, continúa siendo controvertido el beneficio del uso directo de probióticos en el tratamiento de intolerancia a la lactosa, ya que dos revisiones sistemáticas muestran resultados antagónicos.³²⁻³⁴

El efecto benéfico se observa en productos lácteos fermentados, como el yogur. Su beneficio en los individuos intolerantes a la lactosa se basa en la presencia de actividad de lactasa endógena de los microorganismos que contiene (*Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*). Además, dada su mayor osmolaridad, densidad y viscosidad, el yogur retrasa el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal, lo que causa un aporte más lento, gradual, de lactosa al intestino, optimizando así la acción de la β -galactosidasa residual en el intestino delgado.^{35,36}

MANEJO NUTRICIONAL EN EL LACTANTE CON DÉFICIT DE LACTASA

En recién nacidos con déficit congénito de lactasa, confirmado por biopsia intestinal, la indicación será la supresión de la lactosa en forma total y permanente.

Otra indicación absoluta para suspender la lactosa es la galactosemia; en el caso de tratarse de esta infrecuente entidad, deberán indicarse fórmulas específicas.

No debe suspenderse la lactancia en niños con diarrea aguda o prolongada. Los niños amamantados durante los episodios de diarrea presentan menores pérdidas y menor duración de la enfermedad que aquellos en los que la alimentación materna fue interrumpida. La lactancia materna es el alimento ideal, en salud y enfermedad, y debe ser promovida y preservada siempre que sea posible. Se debe valorar los beneficios de la LH por sobre los efectos transitorios de la intolerancia a la lactosa.

La mayoría de los lactantes no presentan síntomas ni signos clínicos atribuibles a malabsorción por déficit de lactasa. El 80 % de los niños, aun menores de 6 meses de edad con desnutrición leve o moderada, pueden tolerar leches con contenido de lactosa normal, sin que aumente el riesgo de fracasos terapéuticos.

La reducción o suspensión de lactosa está indicada únicamente en forma transitoria en lactantes con desnutrición grave asociada a enteropatías graves.

Las fórmulas infantiles con reducción de

lactosa contienen aproximadamente 1,6 g/100 ml y aquellas diseñadas para aliviar trastornos gastrointestinales contienen 3 a 4 g/100 ml. Estas fórmulas y las sin lactosa contienen polímeros de glucosa en reemplazo de la lactosa, siendo la maltodextrina la más utilizada. La maltodextrina es rápidamente digerida, lo cual resulta en una respuesta insulínica comparable a la de la ingesta de glucosa (índice glucémico: 110).³⁷

Nunca deben recomendarse sustitutos de lácteos a base de bebidas vegetales, ya que no contienen adecuada cantidad de los nutrientes requeridos en la infancia y adolescencia. Estos productos, además, no deben mencionarse como leches.

La reducción de lactosa no debe hacerse a expensas de disminuir el aporte calórico, por ejemplo, diluir la leche.

MANEJO NUTRICIONAL EN NIÑOS O ADOLESCENTES CON DÉFICIT DE LACTASA

En pacientes lactasa no persistentes, generalmente niños, adolescentes y adultos, diferentes cantidades de lactosa pueden ser toleradas (incluso hasta 12 g en una ingesta). La mayoría puede tolerar lácteos fermentados (yogures y quesos), lo que permite cubrir las recomendaciones diarias de ingesta de calcio y vitamina D (Tablas 3 y 4). ■

REFERENCIAS

1. Romero Velarde E, Delgado Franco D, García Gutiérrez M, Gurrola Díaz C, et al. The importance of lactose in the human diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. *Nutrients*. 2019; 11(11):2737.
2. Forsgard RA. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr*. 2019; 110(2):273-9.
3. Vanderplas Y. Debates in allergy medicine: food intolerance does exist. *World Allergy Organ J*. 2015; 8:36.
4. Dreborg S. Debates in allergy medicine: food intolerance does not exist. *World Allergy Organ J*. 2015; 8:37.
5. FAO-WHO. Standar for infant formula and formulas for special medical purposes intenden for infants. CODEX STAN 72-1981. Formerly CAC/RS 72-1972. Adopted as a worldwide Standard in 1981. Amendment: 1983, 1985, 1987, 2011, 2015 and 2016. Revision: 2007. *Codex Alimentarius*. [Acceso: 22 de julio de 2021]. Disponible en: https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2018/05/Standard_for_Infant_Formula_and_Formulas_for_Special_Medical_Purposes_intended_for_Infant_CODEX_STAN_72-1981_formerly_CAC_RS_72-1972.pdf
6. Neville MC. The physiological basis of milk secretion. *Ann N Y Acad Sci*. 1990; 586:1-11.
7. Szilagyi A. Redefining lactose as a conditional prebiotic. *Can J Gastroenterol*. 2004; 18(3):163-7.
8. Schaafsma G. Lactose and lactose derivatives as bioactive ingredients in human nutrition. *Int Dairy J*. 2008; 18(5):458-65.

9. Szilagyi A. Lactose-a potential prebiotic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(9):1591-602.
10. Ziegler EE, Fomon SJ. Lactose enhances mineral absorption in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1983; 2(2):288-94.
11. Abrams SA, Griffin IJ, Davila PM. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(2):442-6.
12. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to lactose and increase in calcium absorption leading to an increase in calcium retention (ID 668) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal.* 2011; 9(6):2234.
13. Bertolo RFP, Bettger WJ, Atkinson SA. Divalent metals inhibit and lactose stimulates zinc transport across brush border membrane vesicles from piglets. *J Nutr Biochem.* 2001; 12(2):73-80.
14. Gunnerud U, Holst JJ, Östman E, Björck I. The glycemic, insulinemic and plasma amino acid responses to equi-carbohydrate milk meals, a pilot- study of bovine and human milk. *Nutr J.* 2012; 11:83.
15. Slupsky CM, He X, Hernell O, Andersson Y, et al. Postprandial metabolic response of breast-fed infants and infants fed lactose-free vs regular infant formula: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2017; 7(1):3640.
16. Aimutis RW. Lactose cariogenicity with an emphasis on childhood dental caries. *Int Dairy J.* 2012; 22(2):152-8.
17. Coelho AI, Berry GT, Rubio-Gozalbo ME. Galactose metabolism and health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015; 18(4):422-7.
18. Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev.* 2014; 72(4):267-84.
19. Roser M, Josic D, Kontou M, Mosetter K, et al. Metabolism of galactose in the brain and liver of rats and its conversion into glutamate and other amino acids. *J Neural Transm (Vienna).* 2009; 116(2):131-9.
20. Walsh C, Lane J, Sinderen D, Hickey R. Human Milk Oligosaccharides: Shaping the Infant Gut Microbiota and Supporting Health. *J Funct Foods.* 2020; 72:104074.
21. Turrone F, Milani C, Duranti S, Lugli GA, et al. The Infant Gut Microbiome as a Microbial Organ Influencing Host Well-Being. *Ital J Pediatr.* 2020; 46(1):16.
22. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017; 81(4):e00036-17.
23. Daly K, Darby A, Hall N, Nau A, et al. Dietary supplementation with lactose or artificial sweetener enhances swine gut lactobacillus population abundance. *Br J Nutr.* 2014; 111 (Suppl 1):S30-5.
24. Cederlund A, Kai-Larsen Y, Printz G, Yoshio H, et al. Lactose in Human Breast Milk an Inducer of Innate Immunity with Implications for a Role in Intestinal Homeostasis. *PLoS One.* 2013; 8(1):e53876.
25. Lenfestey MW, Neu J. Gastrointestinal development: Implications for management of preterm and term infants. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018; 47(4):773-91.
26. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, et al. Early feeding, feeding tolerance, and lactase activity in preterm infants. *J Pediatr.* 1998; 133(5):645-9.
27. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment option. *Nutrients.* 2018; 10(12):1994.
28. Leseva M, Grand R, Klett H, Boerries M, et al. Differences in DNA Methylation and Functional Expression in Lactase Persistent and Non-persistent Individuals. *Sci Rep.* 2018; 8(1):5649.
29. Wanen D, Husein D, Naim H. Congenital Lactase Deficiency: Mutations, Functional and Biochemical Implications, and Future Perspectives. *Nutrients.* 2019; 11(2):461.
30. Di Costanzo M, Canani R. Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Ann Nutr Metab.* 2018; 73(suppl 4):30-7.
31. Savaiano DA, Ritter AJ, Klaenhammer TR, James GM, et al. Improving lactose digestion and symptoms of lactose intolerance with a novel galacto-oligosaccharide (RP-G28): A randomized, double-blind clinical trial. *Nutr J.* 2013; 12:160.
32. Levri KM, Ketvertis K, Deramo M, Merenstein JH, D'Amico F. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *J Fam Pract.* 2005; 54:613-20.
33. Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019; 59:1675-83.
34. Leis R, de Castro MJ, de Lamas C, Picáns R, Couce ML. Effects of prebiotic and probiotics supplementation on lactase deficiency and lactose intolerance: A systematic review of controlled trials. *Nutrients.* 2020; 12(5):1487.
35. Savaiano DA. Lactose digestion from yogurt: Mechanism and relevance. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99 (Suppl 5):S1251-5.
36. Saborido R, Leis R. El yogur y recomendaciones dietéticas en la intolerancia a la lactosa. *Nutr Hosp.* 2018; 35(Spe 6):45-8.
37. Hofman DL, van Buul VJ, Brouns FJ. Nutrition, health, and regulatory aspects of digestible maltodextrins. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016; 56(12):2091-100.

Lactose intolerance: myths and facts. An update

M. del Carmen Toca^a , Adriana Fernández^b , Marina Orsi^c , Omar Tabacco^d , Gabriel Vinderola^e 

- a. Consultorios Médicos Pediátricos, Ramos Mejía, Argentina.
- b. Department of Nutrition and Diet Therapy, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- c. Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- d. Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario, Argentina.
- e. Institute of Industrial Dairy Science (National Scientific and Technical Research Council [Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET]-Universidad Nacional del Litoral [UNL]), School of Chemical Engineering, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

E-mail address:

María del Carmen Toca:
mtoca@intramed.net

Funding:

Nutricia Bagó provided the place to carry out meetings and helped to develop the charts. Nutricia Bagó did not have any participation in the writing of this article and did not interfere with the editorial management. None of the authors has a business relationship with Nutricia Bagó, except for their participation in conferences organized by the company and other events organized by other companies.

Conflict of interest:

None.

Received: 4-6-2021
Accepted: 7-21-2021

ABSTRACT

Lactose is the main carbohydrate present in human milk. It is a disaccharide made up of glucose and galactose. It is produced in the mammary glands, regardless of maternal diet. In addition to providing energy, it is the only source of dietary galactose, necessary for macromolecule synthesis, including oligosaccharides, glycoproteins, and glycolipids. It favors calcium, magnesium, and zinc absorption and retention. Its digestion by lactase and subsequent absorption occurs in the small intestine. Lactase deficiency may be classified into congenital primary (very rare), late-onset primary or secondary due to an injury of the intestine; it may cause intolerance with pain, abdominal distension, abdominal gas, and diarrhea. In the colon, it may be hydrolyzed by bifidobacteria and lactobacilli. The nutritional management of intolerance should always preserve breastfeeding. Lactose reduction or elimination should be transient, and eliminated food should be replaced with other similar in calorie, protein, mineral, and vitamin content.

Key words: lactose, human milk, lactase, microbiota, lactose intolerance.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.59>

To cite: Toca MC, Fernández A, Orsi M, Tabacco O, Vinderola G. Lactose intolerance: myths and facts. An update. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):59-66.

INTRODUCTION

Lactose is a major component of human milk. It is the main carbohydrate and source of energy in most mammalian milks and, as such, it has been an important component of human diet since the origin of humanity.¹ Lactose is a disaccharide made up of 2 monosaccharides: galactose and glucose. They are joined by a β -1-4 glycosidic linkage, a bond between carbon 1 of galactose and carbon 4 of glucose. Hydrolysis of such bond requires a specific enzyme called lactase or β -galactosidase for the subsequent absorption of monosaccharides in the small intestine. Intestinal lactase activity peaks at birth and reduces progressively with weaning; it persists until adulthood only in some subjects. Globally, 35% of the adult population has lactase persistence, with a large variability across different geographic regions, depending on dietary culture, with a persistence of up to 90% in the Nordic populations versus 10% in South-East Asia.² There are no data about lactase persistence in Argentina.

Studies published in recent years have modified the concepts about the nutritional relevance of lactose, its production, digestion, and absorption.¹ Investigations about lactase activity before and after lactose-containing and lactose-free diets, genetic testing, and gut microbiota studies in lactase persistent and lactase non-persistent populations are part of these advances.^{1,2}

In spite of such new knowledge, the "adverse effects" have become more popular than the benefits, and they are usually wrongly attributed to adverse gastrointestinal symptoms.¹⁻⁴ This leads to changes in eating habits, the elimination of lactose for prolonged periods, even interrupting

breastfeeding, and the avoidance of dairy products from an early age to adulthood, based on no evidence to support it. Such fear to adverse effects in the early stages of life may generate a habit towards the reduction or elimination of dietary dairy product intake in children and adolescents, with an adverse impact on normal growth because an adequate milk intake at an early age provides energy, proteins of high biological value, vitamin D, vitamin B12, and calcium.

In order to clarify the clinical and nutritional relevance of lactose and lactase activity over life, describe the advances made in the pathophysiology of lactose intolerance and the knowledge about the importance of gut microbiota to make better decisions about management strategies, a group of specialists in pediatrics, nutrition, gastroenterology, and microbiology gathered to review the available bibliography and discuss and write this document.

LACTOSE LEVELS IN HUMAN MILK, COW'S MILK, AND INFANT FORMULAS

Lactose is the main and only digestible carbohydrate in human milk (HM) and other mammals (cow, sheep, and goat) milk. Its levels vary across the different species.

In HM, lactose accounts for 90% of carbohydrates, with approximately 7 g/100 mL, which means 40% of calorie intake. Lactose levels tend to increase over the course of breastfeeding.

Cow's milk contains 4.6 g/100 mL. First infant formulas contain 5.4-8.2 g/100 mL of lactose (between 9.0 and 14.0 g/100 kcal as per the Codex Alimentarius).⁵ Follow-on formulas have a lower lactose content and the same amount of carbohydrates because, according to the Codex Alimentarius, up to 30% may be maltodextrins.

RELATIONSHIP BETWEEN LACTOSE PRODUCTION IN THE MAMMARY GLAND AND MATERNAL DIET

Mammary gland cells synthesize lactose within the Golgi complex from the glucose that comes from the blood flow and is released into the alveolar lumen together with proteins. Lactose synthesis involves the action of the synthase enzyme, which is made up of 2 units: the alpha-lactalbumin sub-unit, a milk serum protein, and galactosyltransferase. During gestation, lactalbumin remains inactive, but at the time of birth, prolactin stimulates its activity. Its production is independent from the consumption

of lactose-containing dairy products in the maternal diet.

Lactose secretion increases intra-alveolar osmotic pressure due to the accumulation of diluted substances in relation to the outside, where blood flows. As a result, water flows from the outside blood to the alveolar lumen. Therefore, lactose regulates the amount of water drawn into the alveoli and, as a consequence, the volume of milk produced. This maintains lactose content in human milk that warrants its flow and a low osmolarity, similar to that of maternal plasma. Lactose provides 60% of human milk osmolarity.⁶

BENEFITS OF LACTOSE CONSUMPTION

Lactose offers multiple benefits for infant health and is also a major source of energy. Its components (glucose-galactose) are involved in the production of different macromolecules (oligosaccharides, glycoproteins, and glycolipids).

Lactose has a modulatory effect in the intestine and its hydrolyzation into monosaccharides has a rehydrating effect in the small intestine because the active absorption of glucose is accompanied by sodium and water.⁷ It is the main source of the more complex oligosaccharides in HM with prebiotic functions.^{8,9}

Different animal studies compared lactose-containing and lactose-free infant formulas and demonstrated that a better calcium absorption was associated with dietary lactose intake.^{10,11} One of the proposed mechanisms is the reduction of the pH resulting from its fermentation in the intestinal lumen, thus increasing calcium solubility and absorption. A better zinc and magnesium absorption was also demonstrated in association with lactose content. However, studies conducted in humans have not confirmed these findings.^{12,13}

SWEETENING AND CARIOGENIC CHARACTERISTICS OF LACTOSE

Lactose has a lower glycemic index and a lower sweetening and cariogenic effect than other carbohydrates.¹⁴⁻¹⁶

Its lower sweetening effect is beneficial for the development of infants' eating choices. Unlike sucrose or maltodextrin, lactose does not cause rewarding effects on the central nervous system.

THE RELEVANCE OF GALACTOSE

Lactose is the only source of dietary galactose.^{1,17} Galactose is critical for the human

metabolism, not only because of its role as a source of energy, but also in the production of macromolecules, such as galactocerebrosides, gangliosides, and mucoproteins, which make up nervous cell membranes. Therefore, galactose has a direct relationship with early neurodevelopment.¹⁸

Approximately 80% of galactose intake is deposited in the liver and becomes a major source of movable energy. The remaining 20% is transported to other organs and tissues, such as the brain, to produce amino acids, or to the mammary gland to produce lactose in HM.¹⁹

EFFECTS OF LACTOSE ON THE GUT MICROBIOTA

Lactose plays a critical nutrient role in the gut microbiota at an early age because it is a structural portion of HM oligosaccharides (HMO). The more than 200 HMO described to date share a common denominator: they all contain a lactose core in each of their molecules.²⁰ *Bifidobacterium* species, such as *Bifidobacterium breve*, *B. infantis*, *B. longum*, and *B. lactis*,²¹ are capable of releasing lactose from certain HMO through the action of β -hexosaminidase, which is subsequently hydrolyzed by β -galactosidase (bacterial lactase) by lactobacilli and bifidobacteria in its component sugars: glucose and galactose.²² It has been demonstrated that the oral administration of lactose can significantly increase the intestinal population of lactobacilli and bifidobacteria.²³

In addition, *in vitro* studies have shown that lactose induces the expression of the CAMP gene (cathelicidin antimicrobial peptide), which encodes the only human cathelicidin (antimicrobial peptide) in colon epithelial cells, regardless of the dosage and duration. That study suggested an additional effect on innate immunity through the positive regulation of gastrointestinal antimicrobial peptides, which may lead to the protection of the neonatal intestine against pathogens and to the regulation of the infant microbiota.²⁴

LACTOSE DIGESTION AND ABSORPTION

The small intestine is capable of absorbing monosaccharides only, so lactose hydrolysis is necessary. This is carried out by the lactase enzyme (also known as β -galactosidase), which is expressed on the surface of epithelial brush border cells of the small intestine. They are highly abundant in the proximal portion of the jejunum and decrease towards the ileum.² Hydrolysis

products (glucose and galactose) are absorbed into the apical pole of enterocytes: glucose, mostly in the active form together with sodium and water absorption; and galactose, through facilitators.

LACTASE ACTIVITY AT BIRTH AND OVER LIFE

Intestinal lactase activity can be detected in the fetal intestine at 8 weeks of gestation, and increases significantly between weeks 24 and 40.^{1,2,25} After the first feeding with HM, lactase activity increases rapidly to promote lactose digestion; it achieves over 98% of efficiency in the first 5 days of life.²⁵ Shulman et al. demonstrated that preterm babies receiving early enteral feeding showed a greater enzyme activity (100%) than in those where feeding was delayed (60%) and that, at 10 days of life, lactase levels were higher in breastfed infants than in those who received infant formula.²⁶ In spite of such "relative lactase deficiency" among preterm infants, clinical symptoms of intolerance are uncommon and lactose intake is not contraindicated.²

Lactase content and persistence of lactase activity over life in the small intestine of mammals are genetically regulated, but epigenetic mechanisms that have not been completely elucidated yet may modify phenotypic expression. A frequent observation is that lactase activity reduces progressively since 1 year old, together with the lower need of dairy products as a dietary source of energy in children. As of this age, a population group will persist with lactase activity, while other group will completely lose it.^{1,2,27,28} The persistence of lactase activity is a strong and positive genetic trait selected over the course of evolution. Currently, approximately 35% of the adult population has lactase persistence.^{1,2,28}

LACTASE DEFICIENCY. RELATIONSHIP WITH LACTOSE CONSUMPTION

The reduced ability to digest lactose varies from one person to the other, but it is worth noting that enzyme activity cannot be induced from a higher substrate intake. The current opinion is that, once lactase activity fully establishes, it is no longer affected by dietary and/or lactose intake changes.^{1,2,27,28}

TYPES OF LACTASE DEFICIENCY

Lactose intolerance

The factors with an impact on lactose tolerance

are digestive capacity, lactase levels in the enterocyte, the rate at which it enters the intestinal lumen, the integrity of the villi structure, the host's microbiota, and colon function.³⁰ Lactose that is not hydrolyzed at or absorbed into the small intestine reaches the colon and is fermented by the bacteria living there. They may be healthy bacteria producing metabolites that are beneficial for the host or, more distally, bacteria producing gases, such as hydrogen, carbon dioxide, and methane (H_2 , CO_2 , and CH_4), and harmful metabolites.

"Intolerant" individuals are those who have symptoms caused by a poor digestion and malabsorption of lactose. The clinical condition may develop between 30 minutes and 2 hours after intake, and is characterized by diarrhea caused by the presence of lactose in the intestinal lumen, which generates osmotic pressure and attracts water to the intestinal lumen, with soft-liquid stools and accelerated intestinal transit. Fermentation causes gases, which in turn cause abdominal distension and pain, cramps and/or postprandial fullness, burping, nausea, and acid stools accompanied by perianal erythema (Table 1 and Figure 1).^{27,30}

Secondary lactase deficiency

Secondary lactase deficiency is caused by damage at the intestinal epithelium, which may occur in children with rotavirus gastroenteritis, parasitic disease (*Giardia lamblia*), intestinal disease due to cow's milk protein allergy, celiac disease, Crohn's disease, AIDS, malnutrition or lack of absorption surface, as in the case of short bowel syndrome.

The absence of lactase activity is transient and reversible, i.e., it will improve once the underlying intestinal damage is resolved.^{27,30}

Diagnostic clinical tests and histological exams are available to confirm the different types of lactase deficiency with lactose intolerance symptoms (Table 2).

GUT MICROBIOTA AND MECHANISMS OF COLONIC ADAPTATION

Bifidobacterium and *Lactobacillus* species have bacterial lactase that allows them to digest and use lactose as a source of energy. Fermentation produces beneficial short-chain fatty acids (SCFA), including butyric acid, an important source of energy for the colonic epithelium, but does not produce gases like hydrogen and methane, as in the case of other heterofermentative bacteria living in the colon (Figure 2). In turn, it has been demonstrated that regular lactose intake stimulates the growth of these beneficial bacteria as a prebiotic effect.

Some lactose intolerant individuals usually state that they have less severe and less frequent gastrointestinal symptoms as they gradually and progressively introduce lactose-containing food. This suggests that some adaptation mechanisms related to lactose processing are produced during the progressive and sustained intake of this disaccharide.

This process is known as "colonic adaptation" to lactose-containing food and seems to be reversible, i.e., once lactose is eliminated from the diet, adaptation disappears gradually, which in turn may cause intolerance symptoms once lactose is re-introduced.²

THE ROLE OF BIOTICS AND FERMENTED FOODS

HM contains lactose, oligosaccharides (which act as prebiotics), and bacteria, which warrants an

TABLE 1. Types of lactase deficiency

Congenital primary lactase deficiency	Autosomal recessive disease. Rare. Absent or reduced lactase activity since birth, causes severe diarrhea, acidosis, and hypercalcemia. ^{27,29,30}
Early primary lactase deficiency	Reduced lactase activity at birth. Transient, more common in preterm infants, reversible with feeding, especially breastfeeding. ^{1,27,30}
Late-onset or adult-type primary lactase deficiency	Autosomal recessive genetic expression. May start at 5-6 years old or during adolescence. Irreversible, slow and progressive onset, observed in 65% of the worldwide adult population (LNP). ^{1,2,27,28,30}
Secondary lactase deficiency	Loss of activity due to damaged villi in the small intestine. May occur at any age, in LP or LNP subjects. Reversible with treatment of intestinal injury. ^{1,2,27,30}

LNP: lactase non-persistent; LP: lactase persistent.

early gut colonization with a healthy microbiota and a colonic adaptation that will allow to reduce the symptoms of a poor lactose digestion.

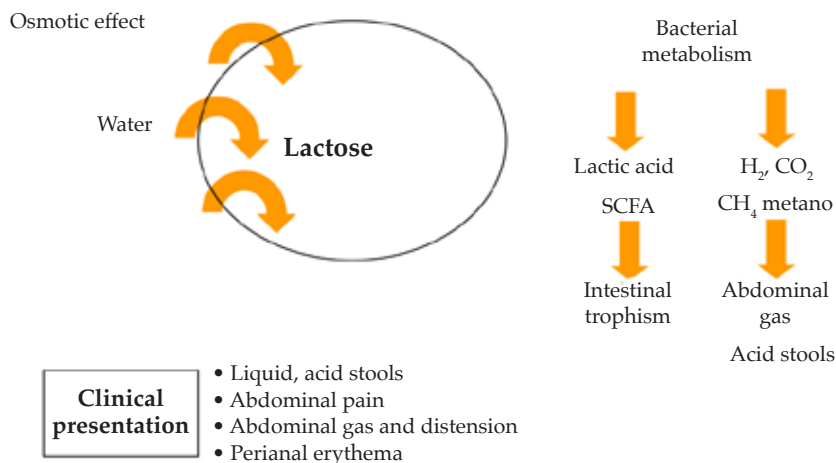
If breastfeeding is not possible, adding prebiotics, probiotics, symbiotics, and postbiotics to infant formula may be a strategy to promote a healthier intestinal environment to ensure a better recovery. There are different levels of scientific evidence about the effectiveness of each of these biotics.

Savaiano et al., demonstrated that regular prebiotic (galacto-oligosaccharides) intake improves symptoms and results of the hydrogen breath test.³¹ However, the benefit of the

direct use of probiotics for the management of lactose intolerance is still controversial because 2 systematic reviews have shown conflicting results.³²⁻³⁴

The beneficial effect is observed in fermented products, such as yogurt. The benefit in lactose intolerant subjects is based on the presence of endogenous lactase activity by the microorganisms present in yogurt (*Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus bulgaricus*). In addition, given its higher osmolarity, density, and viscosity, yogurt delays gastric emptying and intestinal transit, which leads to a slower, gradual contribution of lactose to the intestine, thus

FIGURE 1. Lactose intolerance



Intolerance symptoms are caused by the osmotic effect of lactose on the intestinal lumen and by the fermentation effect of colonic bacteria that produce gases, such as hydrogen, carbon dioxide, and methane (H₂, CO₂, and CH₄), acid and harmful metabolites. H₂: hydrogen; CO₂: carbon dioxide; SCFA: short-chain fatty acids.

Source: Developed by the authors.

TABLE 2. Diagnosis of lactose intolerance

Congenital primary lactase deficiency	Genetic test or upper gastrointestinal endoscopy, with intestinal biopsy collection and subsequent measurement of lactase activity per gram of tissue in the duodenal mucosa. ^{29,30}
Late-onset or adult-type primary lactase deficiency	1. Test with intake elimination and clinical response. Non-specific. May be useful in a secondary type case with a clear etiologic diagnosis. ¹
Secondary lactase deficiency	2. Measurement of fecal reducing substances. Poorly specific. Other CHO, such as HMO, may generate reducing substances without causing symptoms. ¹
	3. Hydrogen breath test: fast, non-invasive, and more specific. Measures hydrogen produced by colonic bacteria. ^{1,27,30}
	4. Genetic test to diagnose late-onset primary lactase deficiency with the detection of a C/T-13910 polymorphism (LNP). ^{1,28,30}

LNP: lactase non-persistent; HMO: human milk oligosaccharides; CHO: carbohydrates.

optimizing the action of residual β -galactosidase in the small intestine.^{35,36}

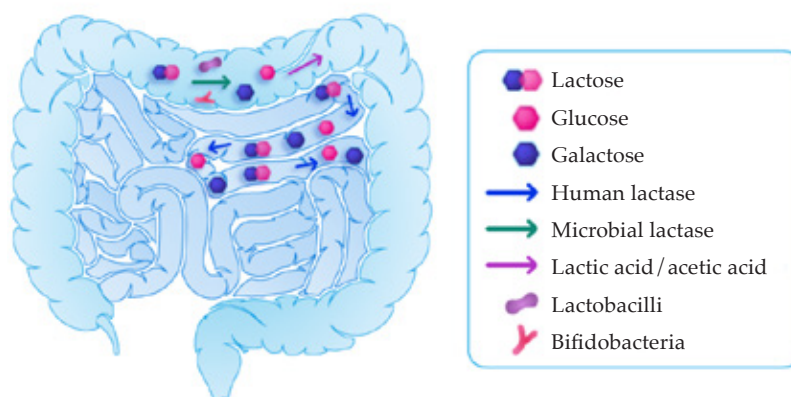
NUTRITIONAL MANAGEMENT OF INFANTS WITH LACTASE DEFICIENCY

In newborn infants with congenital lactase deficiency, confirmed via intestinal biopsy, complete and permanent lactose elimination will be indicated.

Another absolute indication for lactose elimination is galactosemia. If such rare condition is the case, specific formulas should be indicated.

Breastfeeding should not be interrupted in infants with acute or prolonged diarrhea. Infants who are breastfed during diarrhea episodes have a lower loss and shorter disease duration than those in whom breastfeeding is interrupted. Human milk is the optimal food in health and

FIGURE 2. Colonic contribution to lactose digestion



Most lactose that enters the digestive tract is hydrolyzed and absorbed in the proximal portion of the small intestine. When lactose escapes digestion in the small intestine, the colonic microbiota, especially lactobacilli and bifidobacteria, may contribute to lactose fermentation without causing abdominal gas. The colonic contribution to lactose metabolism will depend on each subject's microbiota composition.

Source: Developed by the authors.

Table 3. Lactose content every 100 g of food

Low content (0-2 g)	Medium content (2-5 g)	High content (> 5 g)
Margarine, butter	Yogurt	Cream
Cheese: mozzarella, Parmesan, Gruyère, blue cheese, Emmental, Brie, cheddar	White or fresh cheese, Camembert	Dairy ice cream Cream cheese, cream cheese spread
Low-lactose milk		Whole milk, semi-skimmed milk, skimmed milk, powder milk, condensed milk, chocolate milk

Adapted from: Salas-Salvadó J. "Dieta controlada en lactosa." In: Salas-Salvadó J. *Nutrición y dietética clínica*. 3rd ed. Barcelona: Elsevier, 2014: 222.

TABLE 4. Nutritional components of cow's milk and plant-based beverages per serving

Beverage	Cal (kcal)	CHO (g)	Proteins (g)	Fat (g)	Calcium (mg)/vitamin D (µg)
Whole cow's milk	114	9**	6.8	6.5	230/2
*Rice-based	59	8.2***	0	2.8	290/1
*Almond-based	48	6.4***	1.1	2.1	291/1
*Soy-based	80	8***	5.2	3	240*/2

CHO: carbohydrates.

* Supplemented with calcium and vitamin D.

** The main CHO is lactose.

*** The main CHO is sucrose.

disease states, and should be promoted and maintained whenever possible. The benefits of HM should be weighed against the transient effects of lactose intolerance.

Most infants do not develop clinical signs or symptoms attributable to malabsorption due to lactase deficiency. Approximately 80% of infants with mild to moderate malnutrition, even those younger than 6 months, may tolerate milk with normal lactose levels without an increased risk for therapeutic failure.

Lactose reduction or elimination is only indicated as a transient measure in infants with severe malnutrition associated with severe intestinal disease.

Infant formulas reduced lactose contain approximately 1.6 g/100 mL and those developed to relieve gastrointestinal disorders contain 3-4 g/100 mL. These and lactose-free formulas contain glucose polymers instead of lactose; the most common one is maltodextrin. The latter is rapidly digested, which results in an insulin response similar to that of glucose intake (glycemic index: 110).³⁷

Plant-based alternatives should never be recommended because they do not contain an adequate amount of the nutrients required during childhood and adolescence. In addition, these products should not be referred to as “milk.”

Lactose reduction should not be done at the expense of a reduced calorie intake, such as diluted milk. ■

REFERENCES

- Romero Velarde E, Delgado Franco D, García Gutiérrez M, Gurrola Díaz C, et al. The importance of lactose in the human diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. *Nutrients*. 2019; 11(11):2737.
- Forsgard RA. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr*. 2019; 110(2):273-9.
- Vanderplas Y. Debates in allergy medicine: food intolerance does exist. *World Allergy Organ J*. 2015; 8:36.
- Dreborg S. Debates in allergy medicine: food intolerance does not exist. *World Allergy Organ J*. 2015; 8:37.
- FAO-WHO. Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants. CODEX STAN 72-1981. Formerly CAC/RS 72-1972. Adopted as a worldwide Standard in 1981. Amendment: 1983, 1985, 1987, 2011, 2015 and 2016. Revision: 2007. *Codex Alimentarius*. [Accessed on: July 22nd, 2021]. Available at: https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2018/05/Standard_for_Infant_Formula_and_Formulas_for_Special_Medical_Purposes_intended_for_Infant_CODEX_STAN_72-1981_formerly_CAC_RS_72-1972.pdf
- Neville MC. The physiological basis of milk secretion. *Ann N Y Acad Sci*. 1990; 586:1-11.
- Szilagyi A. Redefining lactose as a conditional prebiotic. *Can J Gastroenterol*. 2004; 18(3):163-7.
- Schaafsma G. Lactose and lactose derivatives as bioactive ingredients in human nutrition. *Int Dairy J*. 2008; 18(5):458-65.
- Szilagyi A. Lactose-a potential prebiotic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16(9):1591-602.
- Ziegler EE, Fomon SJ. Lactose enhances mineral absorption in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1983; 2(2):288-94.
- Abrams SA, Griffin IJ, Davila PM. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76(2):442-6.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to lactose and increase in calcium absorption leading to an increase in calcium retention (ID 668) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2011; 9(6):2234.
- Bertolo RFP, Bettger WJ, Atkinson SA. Divalent metals inhibit and lactose stimulates zinc transport across brush border membrane vesicles from piglets. *J Nutr Biochem*. 2001; 12(2):73-80.
- Gunnerud U, Holst JJ, Östman E, Björck I. The glycemic, insulinemic and plasma amino acid responses to equi-carbohydrate milk meals, a pilot- study of bovine and human milk. *Nutr J*. 2012; 11:83.
- Slupsky CM, He X, Hernell O, Andersson Y, et al. Postprandial metabolic response of breast-fed infants and infants fed lactose-free vs regular infant formula: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2017; 7(1):3640.
- Aimutis RW. Lactose cariogenicity with an emphasis on childhood dental caries. *Int Dairy J*. 2012; 22(2):152-8.
- Coelho AI, Berry GT, Rubio-Gozalbo ME. Galactose metabolism and health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18(4):422-7.
- Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev*. 2014; 72(4):267-84.
- Roser M, Josic D, Kontou M, Mosetter K, et al. Metabolism of galactose in the brain and liver of rats and its conversion into glutamate and other amino acids. *J Neural Transm (Vienna)*. 2009; 116(2):131-9.
- Walsh C, Lane J, Sinderen D, Hickey R. Human Milk Oligosaccharides: Shaping the Infant Gut Microbiota and Supporting Health. *J Funct Foods*. 2020; 72:104074.
- Turroni F, Milani C, Duranti S, Lugli GA, et al. The Infant Gut Microbiome as a Microbial Organ Influencing Host Well-Being. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):16.
- Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017; 81(4):e00036-17.
- Daly K, Darby A, Hall N, Nau A, et al. Dietary supplementation with lactose or artificial sweetener enhances swine gut lactobacillus population abundance. *Br J Nutr*. 2014; 111 (Suppl 1):S30-5.
- Cederlund A, Kai-Larsen Y, Printz G, Yoshio H, et al. Lactose in Human Breast Milk an Inducer of Innate Immunity with Implications for a Role in Intestinal Homeostasis. *PLoS One*. 2013; 8(1):e53876.
- Lenfestey MW, Neu J. Gastrointestinal development: Implications for management of preterm and term infants. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018; 47(4):773-91.
- Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, et al. Early feeding, feeding tolerance, and lactase activity in preterm infants. *J Pediatr*. 1998; 133(5):645-9.
- Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment option. *Nutrients*. 2018; 10(12):1994.
- Leseva M, Grand R, Klett H, Boerries M, et al. Differences in DNA Methylation and Functional Expression in Lactase Persistent and Non-persistent Individuals. *Sci Rep*. 2018;

- 8(1):5649.
29. Wanes D, Husein D, Naim H. Congenital Lactase Deficiency: Mutations, Functional and Biochemical Implications, and Future Perspectives. *Nutrients*. 2019; 11(2):461.
30. Di Constanzo M, Canani R. Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Ann Nutr Metab*. 2018; 73(suppl 4):30-7.
31. Savaiano DA, Ritter AJ, Klaenhammer TR, James GM, et al. Improving lactose digestion and symptoms of lactose intolerance with a novel galacto-oligosaccharide (RP-G28): A randomized, double-blind clinical trial. *Nutr J*. 2013; 12:160.
32. Levri KM, Ketvertis K, Deramo M, Merenstein JH, D'Amico F. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *J Fam Pract*. 2005; 54:613-20.
33. Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019; 59:1675-83.
34. Leis R, de Castro MJ, de Lamas C, Picáns R, Couce ML. Effects of prebiotic and probiotic supplementation on lactase deficiency and lactose intolerance: A systematic review of controlled trials. *Nutrients*. 2020; 12(5):1487.
35. Savaiano DA. Lactose digestion from yogurt: Mechanism and relevance. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99 (Suppl 5):S1251-5.
36. Saborido R, Leis R. El yogur y recomendaciones dietéticas en la intolerancia a la lactosa. *Nutr Hosp*. 2018; 35(Spe 6):45-8.
37. Hofman DL, van Buul VJ, Brouns FJ. Nutrition, health, and regulatory aspects of digestible maltodextrins. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016; 56(12):2091-100.

Programación temprana de la hipertensión arterial

Early programming of hypertension

Adriana Iturzaeta^a , María M. Sáenz Tejeira^b 

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo modificable de enfermedad cardiovascular (ECV) y debe incluirse dentro del estudio de los orígenes del desarrollo de la salud y enfermedad (DOHaD).

Durante el desarrollo intrauterino y perinatal, diferentes factores ambientales impactan en la programación temprana de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT).

En esta revisión se resume la evidencia que vincula los cambios adaptativos y la plasticidad del feto a factores ambientales desfavorables alterando el fenotipo adulto en el desarrollo de HTA. Estos cambios adaptativos responden a cambios epigenéticos que favorecen el desarrollo de HTA y ECV en la edad adulta con implicancias intergeneracionales.

Por último, se mencionan estrategias preventivas para limitar o revertir algunas de las variables que pueden producir alteraciones en la programación del desarrollo que conducen a HTA en etapas más tardías de la vida.

Palabras clave: presión arterial, hipertensión, programación fetal, DOHaD, epigenética.
<https://decs.bvsalud.org/es/>

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e8>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e8>

Cómo citar: Iturzaeta A, Sáenz Tejeira MM.
Programación temprana de la hipertensión arterial.
Arch Argent Pediatr 2022;120(1):e8-e16.

- a. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Subcomisión Origen de la Salud y Enfermedad en el Curso de la Vida (DOHaD-SAP), Sociedad Argentina de Pediatría.
- b. Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;
Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Comité de Cardiología, Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia:
Adriana Iturzaeta:
aiturzaeta@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 17-3-2021
Aceptado: 21-7-2021

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo modificable de desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) en el adulto que tiene su origen en la infancia y su prevalencia se estima en 3,5 - 5 % en la población pediátrica.¹⁻⁵

Dado el gran impacto que representa la ECV en el adulto a nivel de salud pública, surgieron estrategias para identificar factores de riesgo que reduzcan la morbilidad y mortalidad de la población.³⁻⁵

En tal sentido, la incorporación del concepto de orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD) le otorga un papel fundamental como factor desencadenante de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) a la alteración del desarrollo normal desde antes de la concepción, a la vida intrauterina, a la perinatal y al entorno de la vida temprana. Ciertos factores ambientales y el entorno materno adverso durante la gestación y la vida perinatal pueden influir en la plasticidad del desarrollo, en el cual el feto se adapta a las condiciones ambientales con riesgo futuro de desarrollar HTA y ECV durante la edad adulta, así como otras enfermedades metabólicas, del neurodesarrollo e inmunológicas.³⁻⁵

La evidencia también demuestra que los efectos de la programación ante la exposición materna y paterna a los desafíos ambientales pueden transmitirse a través de generaciones.⁵

Por tal motivo, es importante conocer y detectar los efectos de condiciones ambientales adversas en el desarrollo fetal y perinatal, los mecanismos epigenéticos y otras respuestas adaptativas que pueden ser centrales en la programación temprana de la HTA en la vida futura, y evaluar estrategias destinadas a reducir el riesgo.⁵

INFLUENCIAS AMBIENTALES EN EL DESARROLLO DE HTA

Estudios epidemiológicos realizados en los últimos años

demonstraron que las etapas previas a la concepción, y los periodos fetal y perinatal pueden contribuir al desarrollo de HTA y de otros factores de riesgo de ECV en la edad futura (Tabla 1).^{3,4,6-10}

Esta hipótesis, inicialmente propuesta por Barker, postula que el bajo peso al nacer (BPN) inducido por la desnutrición gestacional origina adaptaciones en el feto que predisponen o “programan” el desarrollo de HTA y ECV en etapas posteriores de la vida, proceso llamado de “programación fetal”, que dio lugar posteriormente al concepto DOHaD.^{10,11}

El BPN, la prematuridad y el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) suelen ser el resultado de la plasticidad del desarrollo a factores adversos entre los que se destacan la falta de nutrientes, ya sea por inadecuada alimentación de la madre –como lo demuestran los estudios en la descendencia de poblaciones sometidas a hambrunas durante la etapa gestacional– o por una insuficiencia placentaria.^{3,4,9,12,13}

Existe evidencia de que el BPN, la prematuridad, el efecto del rápido crecimiento

posnatal en niños con bajo peso (cohorte de Helsinki y el Estudio Nord-Trondelag) y los cambios del índice de masa corporal (IMC) durante la infancia se asocian con riesgo de HTA posterior.^{3,4,13-18}

Otro estudio coincide en que el antecedente del nacimiento prematuro fue el evento de mayor asociación con la presión arterial (PA) en la vida adulta; reportó un incremento significativo de PA sistólica (PAS) de 4,2 mmHg, un aumento en la PA diastólica de 2,6 mmHg, un aumento de la PAS ambulatoria de 24 horas de 3,1 mmHg, y que las mujeres parecen tener mayor riesgo.¹⁹

La evidencia demuestra que existen períodos críticos en el desarrollo fetal (organogénesis) y en el período posnatal temprano, considerados los más sensibles a déficits nutricionales con riesgo de desarrollo futuro de HTA.^{13,20}

Es importante destacar que no solo el BPN sino también el crecimiento fetal excesivo (macrosomía) predisponen a los individuos a tener mayor riesgo de desarrollar ECV en la vida adulta. Esto ocurre en los hijos de gestantes con

TABLA 1. Factores ambientales adversos y orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad⁶

Etapa del desarrollo	Tipo de exposición	Efectos en modelos experimentales	Observaciones en humanos
Preimplantación	• Desnutrición o dieta con bajo contenido de proteínas	• Deficiencias celulares en blastocistos	
Placentaria	• Insuficiencia placentaria • Embarazos múltiples	• Modelos de insuficiencia placentaria asociada con RCIU	• Tamaño placentario correlacionado con el peso al nacer y con enfermedades cardiovasculares futuras en los estudios iniciales de Barker
Intrauterina	• Hormonas (folato, glucocorticoides) • Compuestos metilados	• Prueba de tolerancia a la glucosa alterada, diabetes <i>mellitus</i> , reducción de la masa de células β • Obesidad, nefrogénesis deteriorada	• Prueba de tolerancia a la glucosa alterada, diabetes <i>mellitus</i> , reducción de la masa de células β • Obesidad, nefrogénesis deteriorada
	• Desnutrición calórico-proteica • Hiperglucemia • Exceso de glucocorticoides • Alteraciones del sistema renina-angiotensina • Inflamación • Ácidos grasos libres	• Aumento de la expresión del receptor de angiotensina II de tipo 1. • Anomalías cardiorrenales, cambios estructurales vasculares • Hipertensión	• Bajo número de nefronas • Cambios estructurales vasculares • Hipertensión
Perinatal	• Desnutrición • Sobrenutrición • Sustancias tóxicas • Hipoxia • Estrés oxidativo • Deficiencias de metales	• Cambios epigenéticos • Síndrome cardiorrenal futuro • Síndrome metabólico futuro	• ECV futura • Síndrome metabólico futuro

RCIU: retraso del crecimiento intrauterino. ECV: enfermedad cardiovascular.

aumento del IMC corporal o diabéticas. El estado metabólico materno, la obesidad pregestacional y la ganancia excesiva de peso durante el embarazo estarían implicados en el círculo vicioso transgeneracional de la programación temprana de la PA.²¹

En estudios de cohorte en humanos, tanto la HTA durante el embarazo como la preeclampsia de inicio temprano se asociaron con el desarrollo de HTA en la descendencia, especialmente en el período neonatal, demostrando el rol de la insuficiencia placentaria en la programación de la PA.²²

Además, existen otras causas de estrés fetal que provocan un inadecuado crecimiento fetal y se correlacionan con una mayor prevalencia de HTA en la adolescencia y en la edad adulta. Entre ellos cabe destacar la hipoxia, el estrés materno (ambiental, emocional y fisiológico), cambios en la microbiota, la exposición temprana a glucocorticoides, la exposición a tóxicos como la nicotina y el humo del tabaco, el consumo de alcohol y la privación de sueño materno.²³⁻³⁶

Los cambios en la microbiota pueden influir en la PA regulando la sensibilidad a la sal. La exposición temprana a niveles elevados de glucocorticoides altera la autorregulación placentaria de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 con menor actividad en el sexo masculino, elevando las concentraciones de cortisol en la circulación fetal. Esta adaptación puede asociarse a RCIU, alteraciones en los procesos de la nefrogénesis, elevados niveles de PA, modificaciones del metabolismo de las grasas, resistencia a la insulina y variaciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en la adolescencia y en la vida adulta. La exposición a tóxicos, como el tabaquismo materno (nicotina), o al humo del tabaco causa vasoconstricción y se reduce el flujo sanguíneo placentario con alteración del desarrollo vascular y menor tamaño renal con aumento de la PA en la primera infancia independientemente de su efecto sobre el peso al nacer. También la exposición fetal al alcohol y a la cocaína puede afectar a múltiples órganos e incrementar potencialmente el riesgo de enfermedad y disfunción orgánica en la edad adulta. La restricción del sueño gestacional puede aumentar el IMC y la PA de la descendencia por alteraciones del metabolismo de la glucosa, vías inflamatorias y predisponer al parto prematuro, con efectos más pronunciados en las niñas; y en modelos animales puede elevar la PA por modificaciones del desarrollo renal.²³⁻³⁶

ADAPTACIONES EN LA PROGRAMACIÓN DE LA HTA

Como resultado de la interacción del genoma con un medio intrauterino desfavorable, el feto va generando respuestas estructurales y funcionales que a corto plazo son adaptativas y promueven posibilidades de supervivencia, pero a largo plazo pueden tener consecuencias adversas. Se postulan cambios en el desarrollo cardiovascular, renal y del sistema nervioso autónomo relacionados con la regulación de la PA.^{5,37}

Alteraciones renales

Los fenotipos renales informados en la programación del desarrollo de la HTA incluyen riñones pequeños al nacer con una reducción en el número de nefronas (si el efecto adverso se presenta en el período de mayor plasticidad nefrogénica, antes de las 34 semanas de edad gestacional), alteraciones en la función renal, en el transporte de sodio, en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y alteraciones de los nervios simpáticos renales que regulan la función renal.⁵

Los factores maternos como la restricción de nutrientes que limitan el número de nefronas junto con la pérdida de nefronas relacionada con la edad se asociaron con la programación de la HTA en la edad adulta.³⁸

Brenner y Chertow, sugieren que el riesgo de desarrollar HTA esencial en la edad adulta aumenta como consecuencia de una alteración en el desarrollo renal que acompaña el RCIU. Esta hipótesis está avalada por estudios en humanos donde demuestran que un menor número de nefronas en individuos con BPN, con una menor área de filtración glomerular, causa hiperfiltración glomerular compensatoria y eventualmente hipertrofia glomerular, lesión renal (microalbuminuria, proteinuria) y glomeruloesclerosis, y favorece el desarrollo de HTA.³⁸⁻⁴¹

Otras observaciones sugieren una relación directa entre el peso al nacer y el número de nefronas, una relación inversa entre el peso al nacer y HTA en la edad adulta, y una relación inversa entre el número de nefronas y la PA, independientemente de si el número de nefronas se reduce congénitamente o en la vida posnatal.^{40,41}

La programación del desarrollo de HTA demostró que la tasa de filtración glomerular se reduce después de la restricción calórica y proteica de la dieta durante el embarazo,

como así también con la administración de glucocorticoides, alcohol y diabetes materna.⁵

En los modelos de HTA programada, se observó lesión tubulointersticial con alteraciones en las vías que regulan la fibrosis, la inflamación, el estrés oxidativo, y los cambios en la expresión de genes y/o proteínas de los canales de sodio, calcio y agua que pueden alterar la función tubular con afectación de la homeostasis del sodio.⁵

En modelos experimentales animales, se planteó la hipótesis de que las primeras modificaciones en el microambiente de la corteza renal cambian el manejo del sodio, con un aumento de la sensibilidad a la sal. En algunos niños prematuros o con BPN, puede observarse este aumento de cifras de PA ante ingesta excesiva de sodio por alteraciones de los mecanismos de su regulación relacionados ya sea por la disminución del área de filtración glomerular asociada a la reducción del número de nefronas o por el aumento de la reabsorción tubular del sodio.^{4,5,42,43}

Existen pocos datos sobre los nervios renales y su papel potencial en la HTA programada, aunque la inervación simpática juega un papel importante en la regulación de la PA y el transporte de sodio.⁴⁴

Alteraciones cardiovasculares

Las alteraciones en la estructura y la función cardíaca y vascular pueden contribuir significativamente a la HTA y están presentes en los modelos de HTA programada.^{3,4,5,45}

El fenotipo cardíaco se caracteriza por la reducción en el número de cardiomiocitos y/o un aumento en la hipertrofia cardíaca en la descendencia después de la restricción de proteínas maternas, de la deficiencia de vitamina D y la restricción de la función placentaria en los modelos experimentales de programación fetal que se asocian con BPN. También se observó hipertrofia cardíaca en la descendencia masculina, disfunción diastólica y sistólica en la descendencia masculina y femenina de 3 meses ante una dieta rica en grasas durante la gestación en animales.^{3,4,46-50}

En niños con antecedente de estrés fetal con BPN, se observó vasodilatación dependiente del endotelio más reducida, independientemente del IMC actual.⁵¹ Estos datos muestran que los niños nacidos con BPN tienen disfunción endotelial.⁵²

Estudios experimentales avalan la posibilidad de que el estrés fetal pueda afectar la vasculogénesis y produzca disfunción endotelial y

remodelación vascular. Estos cambios fenotípicos y funcionales de las células musculares lisas vasculares se producen en respuesta a mediadores vasoconstrictores y vasodilatadores secretados por las células endoteliales. Este proceso se caracteriza por cambios en la estructura vascular como la alteración del grosor de la pared y del diámetro de la luz (se destaca el papel de las metaloproteinasas) y por cambios en las propiedades mecánicas vasculares, los cuales pueden desarrollar o ser precursores de HTA a lo largo de la vida.^{5,50-54}

En situaciones de RCIU, se postuló alteración en la síntesis de elastina durante la etapa fetal, período de rápido crecimiento vascular, que podría conducir a cambios en la mecánica vascular, con disminución de la elasticidad arterial y al desarrollo de HTA a largo plazo.⁵⁵

Esta hipótesis está avalada por la asociación entre el BPN y la rigidez arterial encontrada en niños prematuros ante mediciones de la velocidad de la onda de pulso elevadas, con significado clínico del envejecimiento vascular acelerado.⁵⁶⁻⁵⁷

Alteraciones del sistema nervioso autónomo

Existe fuerte evidencia de que el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático contribuye a la patogénesis de la HTA esencial y puede originarse desde el inicio del desarrollo a través de la modulación de la reabsorción de sodio a lo largo de los túbulos renales. Esta hiperactividad simpática puede ser un mecanismo subyacente común en la HTA inducida por la obesidad materna.^{3,4,5,58}

Además, hay interacciones bidireccionales entre el sistema nervioso simpático y el sistema inmune. En particular, la relación entre la inmunidad adaptativa de los linfocitos T y el sistema nervioso entérico, que a través de la composición de la microbiota aumenta las citoquinas proinflamatorias y altera la permeabilidad intestinal interviniendo en la programación de la HTA sal sensible.^{54,59,60}

MECANISMOS QUE CONTRIBUYEN A LA PROGRAMACIÓN DE LA HTA

Las alteraciones orgánicas previamente mencionadas pueden estar asociadas con cambios en diversos mediadores entre los que destacan el SRAA, la modulación epigenética de algunos genes (particularmente los relacionados con el factor de crecimiento insulinoide [IGF]) y las especies reactivas de oxígeno (ROS).⁵

Todos los componentes del SRAA son

afectados en la programación del desarrollo de la HTA en una variedad de modelos –que incluyen la administración de glucocorticoides, dieta con alto contenido de grasas, sodio, sacarosa, fructosa y baja en proteínas–, que permiten explicar las alteraciones orgánicas en la función renal y vascular.⁶¹⁻⁶⁴

Los hallazgos comunes de estos modelos sugieren que la restricción proteica en la dieta materna conduce a la supresión del SRAA intrarrenal perinatal con posterior deterioro de la nefrogénesis y reducción del número de nefronas, y predispone a HTA en el adulto. También, hay diferencias en uno y otro sexo informadas en la programación de la PA durante la nefrogénesis.^{7,63,65}

Las modificaciones epigenéticas al principio de la vida embrionaria suponen cambios en la expresión génica, regulan su función, pero sin alterar la secuencia de ADN y estos cambios pueden transmitirse a las generaciones futuras.^{5,66}

Estos mecanismos epigenéticos implican la metilación del ADN (mecanismo más estudiado en los modelos de programación de desarrollo de la HTA), la modificación de histonas, el control de la expresión de genes por ARN no codificantes y la conformación de cromatina.^{5,67}

Estudios experimentales en humanos y animales sugieren que los cambios epigenéticos son uno de los mecanismos responsables de la programación fetal que podrían explicar tanto las alteraciones orgánicas como la disfunción vascular y HTA en la descendencia. Estos cambios epigenéticos consisten en modificaciones en genes relacionados con el SRAA, el receptor de angiotensina 1, el tono vascular, los canales iónicos, canales epiteliales de sodio,

cotransportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, aumento de la expresión de micro-ARN que regula la traducción de la enzima convertidora de angiotensina 1, micro-ARN asociados a lesión cardíaca, angiogénesis y cambios celulares, modificaciones en las histonas de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) e hipermetilación del *HSD11B2* entre otros (Tabla 2).^{3,4,68-70}

Estudios en humanos que sufrieron restricción calórica y de nutrientes durante el período intrauterino demostraron modificaciones en la metilación del gen del IGF, en genes involucrados en la función cardiovascular y la inflamación.^{71,72}

También hay que tener en cuenta que la metilación del ADN que ocurre en sitios de citosina-fosfato guanina está mediada por enzimas que dependen de niveles adecuados de micronutrientes, como colina, niacina, ácido fólico, vitamina B₆ y B₁₂, vitamina C, metionina, glutatión, cinc, selenio y ácido retinoico. La deficiencia de estos puede generar en el feto menor oxigenación tisular, incremento del estrés oxidativo, activación de la apoptosis por disfunción mitocondrial, alteración en el desarrollo de órganos y puede predisponer al desarrollo del síndrome metabólico y a HTA en la vida adulta.^{31,54,73,74}

También el entorno paterno, ante la restricción calórica antes y durante la pubertad, desempeña un papel en la programación de enfermedades metabólicas y cardiovasculares.⁷⁵

Otro aporte importante de la biología molecular para tener en cuenta, que se relaciona con el origen fetal de las ECNT, es el acortamiento telomérico. Los telómeros son segmentos repetidos de ADN al final de los cromosomas, cuya función principal es la de conferirles

TABLA 2. Algunos factores involucrados en la programación temprana de la HTA^a

Regulación epigenética	Cambios hormonales	Cambios ROS	Cambios vasculares/hemodinámicos	Cambios transportadores
Metilación del ADN	SRAA	Incremento del superóxido	Microvasculatura atenuada	ATPasa Na^+/K^+
Modificación de histonas	Eje hipotálamo-hipófisis	Activación de la NADPH-oxidasa	Cambio en la densidad capilar	ATPasa Na^+/K^+
ARN no codificante	Péptidos natriuréticos			NKCC2
Conformación de cromatina				Cotransportador de $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$

HTA: hipertensión arterial; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; ROS: especies reactivas de oxígeno; ATPasa Na^+K^+ : adenosina-trifosfatasa de sodio y potasio; NADPH: fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina; NKCC2: cotransportador de sodio, potasio y cloro; cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$: cotransportador de sodio y cloro.

Las columnas de esta tabla, no están relacionadas entre sí.

estabilidad estructural y regular el tiempo de vida de las estirpes celulares. Su acortamiento, ante eventos adversos en la vida intrauterina, se asocia con el desarrollo de enfermedades crónicas, cardiovasculares, metabólicas y con la disminución de la esperanza de vida.⁷⁶

Con respecto al estrés oxidativo, se postuló que es otro de los mediadores más plausibles entre un crecimiento fetal adverso y un aumento del riesgo de desarrollar ECV y metabólicas en la edad adulta.⁷⁷

El exceso de especies reactivas del oxígeno (ROS, por su sigla en inglés) producido por las células vasculares, inmunes, dendríticas y sistemas enzimáticos podría explicar varias de las alteraciones orgánicas, como la disfunción endotelial con aumento del tono vascular, demostrada en modelos animales sometidos a restricción proteica durante la gestación.^{8,54,78}

Existe evidencia de que la desnutrición materna, la sobrecarga de sodio en el embarazo y la disfunción placentaria están asociadas con un aumento del estrés oxidativo y con el desequilibrio óxido nítrico-ROS en el riñón fetal, capaz de programar HTA en el adulto y enfermedad renal.^{54,79}

ESTUDIOS DE MODELOS DE EXPERIMENTACIÓN DE PROGRAMACIÓN PERINATAL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Los estudios de modelos de experimentación sobre los mecanismos de la programación fetal para el desarrollo de HTA y ECV en la edad adulta posibilitan una mejor interpretación de los resultados obtenidos en humanos y

permiten realizar estudios a largo plazo. Los más representativos son el modelo de restricción nutricional durante la gestación, de insuficiencia placentaria, el de hipoxia y el de exposición a glucocorticoides (*Tabla 3*).^{2,4,6-8,23}

Estos modelos establecen que, entre los factores de riesgo cardiovascular, la HTA es el factor que se asocia con mayor frecuencia a RCIU debido a desequilibrios nutricionales.^{3,4}

MEDIDAS DE PREVENCIÓN EN POBLACIÓN DE RIESGO DE DESARROLLO DE HTA

La evidencia actual sugiere que numerosos mecanismos participan en el desarrollo de HTA programada por un ambiente prenatal, perinatal y posnatal desfavorable.³⁻⁵

Las estrategias clínicas de prevención para evitar el riesgo de HTA desde períodos críticos del desarrollo sugieren controlar y detectar factores de riesgo. Es importante evaluar antes y durante el embarazo la presencia de antecedentes infecciosos, consumo de medicamentos, alcohol, drogas o tabaco, realizar controles clínicos y ecográficos. Se deben registrar el peso, la talla, la PA y el estado metabólico, y controlar la ingesta de diferentes micronutrientes o minerales de la dieta.^{3,4,6,7,50,80,81}

En los recién nacidos de BPN, prematuros, macrosómicos y con antecedentes familiares de HTA, realizar seguimiento clínico durante la infancia y adolescencia con controles de PA y glucemia, asegurar la lactancia materna y alimentación complementaria, implementar medidas de estilo de vida saludable y actividad

TABLA 3. Ejemplos de modelos de experimentación de programación temprana de HTA⁴

Modelo experimental	Especies estudiadas	Número de nefronas	Histología glomerular	Presión arterial
Restricción calórica	Ratas, ratones, cobayas	Disminuido	Hipertrofia glomerular	Normal o aumentada
Dieta con bajo contenido de proteínas	Ratas, ratones, cobayas, ovejas	Disminuido pero variable	Hipertrofia glomerular	Normal o aumentada
Dieta multideficiente	Ratas	Disminuido	Hipertrofia glomerular	Normal o aumentada
Dexametasona	Ratas, ratones, cobayas, ovejas	Disminuido o sin cambios	Hipertrofia glomerular o glomeruloesclerosis segmentaria	Normal o aumentada
Diabetes	Ratones, ratas	Disminuido o sin cambios	Hipertrofia glomerular	Normal o aumentada
Ligadura parcial de la arteria uterina	Ratas	Disminuido	Hipertrofia glomerular	Normal o aumentada

física que permitan disminuir la posibilidad de desarrollar obesidad, síndrome metabólico, diabetes e HTA.^{1-4,6,7,50,80,81}

CONCLUSIÓN

La acumulación de factores adversos durante la preconcepción, el crecimiento y desarrollo intrauterino, así como durante los primeros años de vida produce cambios epigenéticos que favorecen el desarrollo de HTA y ECV en la edad adulta con implicancias intergeneracionales. Estos factores adversos pueden ser reversibles o controlados con estrategias y un enfoque preventivo primordial que incluya mejorar la salud materna, paterna e infantil, lo cual permitirá reducir la carga global de HTA y ECV en la vida futura. ■

REFERENCIAS

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, et al. Clinical Practice Guidelines for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e2017904.
2. Lurbe E, Agabiti-Roseic E, Kennedy Cruickshank J, Dominiczak A, et al. 2016 European Society of Hypertension Guidelines for the Management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016 Oct;34(10):1887-1920.
3. Sinha MD. From Pregnancy to Childhood and Adulthood: The Trajectory of Hypertension. In: Lurbe E, Whül E (eds). *Hypertension in children and adolescent: New perspectives*. Cham: Springer; 2019. Págs.1-16.
4. Ingelfinger JR. The Contributions of Perinatal Programming to Blood Pressure Levels in Childhood and Beyond. In: Lurbe E, Whül E (eds). *Hypertension in children and adolescent: New perspectives*. Cham: Springer; 2019. Págs.17-30.
5. Singh RR, Denton KM, Bertram JF. Perinatal Programming of Arterial Pressure. In: Flynn JT, Ingelfinger J, Redwine K(eds). *Pediatric Hypertension*. 4th ed. Cham: Springer; 2018. Págs.135-58.
6. Ingelfinger J, Nuyt AM. Impact of fetal programming, birth weight, and infant feeding on later hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14(6):365-71.
7. Ingelfinger JR, Woods LL. Perinatal programming, renal development, and adult renal function. *Am J Hypertens*. 2002; 15(2 Pt 2):S46-9.
8. Nuyt AM. Mechanisms underlying developmental programming of elevated blood pressure and vascular dysfunction: evidence from human studies and experimental animal models. *Clin Sci (Lond)*. 2008; 114(1):1-17.
9. Poston L. Influence of maternal nutritional status on vascular function in the offspring. *Microcirculation*. 2011; 18(4):256-62.
10. Barker DJ, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987; 295(6590):83-6.
11. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 1990; 301(6746):259-62.
12. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart*. 2000; 84(6):595-8.
13. Stein AD, Zybert PA, van der Pal-de Bruin K, Lumey LH. Exposure to famine during gestation, size at birth, and blood pressure at age 59 y: evidence from the Dutch famine. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21(10):759-65.
14. Eriksson JG, Forsén TJ, Kajantie E, Osmond C, Barker DJ. Childhood growth and hypertension in later life. *Hypertension*. 2007; 49(6):1415-21.
15. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012; 59(2):226-34.
16. Adair LS, Cole TJ. Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth. *Hypertension*. 2003; 41(3):451-6.
17. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005; 353(17):1802-9.
18. Ferraro AA, Barbieri MA, da Silva AAM, Grandi C, et al. Contributions of relative linear growth and adiposity accretion from birth to adulthood to adult hypertension. *Sci Rep*. 2017; 7(1):8928.
19. Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2013; 131(4):e1240-63.
20. Brennan KA, Olson DM, Symonds ME. Maternal nutrient restriction alters renal development and blood pressure regulation of the offspring. *Proc Nutr Soc*. 2006; 65(1):116-24.
21. King JC. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. *Annu Rev Nutr*. 2006; 26:271-91.
22. Chourdakis E, Fouzas S, Papadopoulou C, Oikonomou N, et al. Effect of Early-Onset Preeclampsia on Offspring's Blood Pressure during the First Month of Life. *J Pediatr*. 2020; 220:21-6.e1.
23. Dasinger JH, Alexander BT. Gender differences in developmental programming of cardiovascular diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2016; 130(5):337-48.
24. Blake KV, Gurrin LC, Evans SF, Beilin LJ, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy, low birth weight and subsequent blood pressure in early childhood. *Early Hum Dev*. 2000; 57(2):137-47.
25. Kenna K, Sozo F, De Matteo R, Hanita T, et al. Alcohol exposure during late gestation: multiple developmental outcomes in sheep. *J Dev Orig Health Dis*. 2012; 3(4):224-36.
26. Thomal JT, Palma BD, Ponzio BF, Franco MCP, et al. Sleep restriction during pregnancy: hypertension and renal abnormalities in young offspring rats. *Sleep*. 2010; 33(10):1357-62.
27. McGowan PO, Matthews SG. Prenatal stress, glucocorticoids, and developmental programming of the stress response. *Endocrinology*. 2018; 159(1):69-82.
28. Anwar MA, Saleh AI, Al Olabi R, Al Shehabi TS, Eid AH. Glucocorticoid-induced fetal origins of adult hypertension: association with epigenetic events. *Vasc Pharmacol*. 2016; 82:41-50.
29. Cottrell EC, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behav Neurosci*. 2009; 3:19.
30. Stark MJ, Wright IM, Clifton VL. Sex-specific alterations in placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activity and early postnatal clinical course following antenatal betamethasone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 297(2):R510-4.
31. Christian P, Stewart CP. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *J Nutr*. 2010; 140(3):437-45.
32. Arredondo BA, Guerrero JG, Arredondo RA. Relationship

- between intestinal microbiota and blood pressure. *MediSan*. 2019; 23(5):967-80.
33. Taal HR, Geelhoed JJ, Steegers EA, Hofman A, et al. Maternal smoking during pregnancy and kidney volume in the offspring: the Generation R Study. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(8):1275-83.
 34. Gray SP, Denton KM, Cullen-McEwen L, Bertram JF, Moritz K. Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(11):1891-902.
 35. Das SK, McIntyre HD, Alati R, Al Mamun A. Maternal alcohol consumption during pregnancy and its association with offspring renal function at 30 years: observation from a birth cohort study. *Nephrology (Carlton)*. 2019; 24(1):21-7.
 36. Harskamp-van Ginkel MW, Ierodiakonou D, Margetaki K, Vafeiadi M, et al. Gestational sleep deprivation is associated with higher offspring body mass index and blood pressure. *Sleep*. 2020; 43(12):zsaa110.
 37. Gutiérrez Arzapalo PY. Alteraciones estructurales y mecánicas vasculares asociadas a la programación fetal de la hipertensión arterial. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2016.
 38. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013; 382(9888):273-83.
 39. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis*. 1994; 23(2):171-5.
 40. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int*. 2000; 58(2):770-3.
 41. Denic A, Lieske JC, Chakera H.A, Poggio ED, et al. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(1):313-20.
 42. Cheng CJ, Lozano G, Baum M. Prenatal programming of rat cortical collecting tubule sodium transport. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012; 302(6):F674-8.
 43. Wesseling S, Koeners MP, Joles JA. Salt sensitivity of blood pressure: developmental and sex-related effects. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(6 Suppl):S1928-32.
 44. Alexander BT, Hendon AE, Ferril G, Dwyer TM. Renal denervation abolishes hypertension in low-birth-weight offspring from pregnant rats with reduced uterine perfusion. *Hypertension*. 2005; 45(2):754-8.
 45. Amaral MS, Ribeiro CC, Alves MT, Ribeiro MJ, et al. Modeling Pathways From the Perinatal Factors to the Vascular Risk Phenotype at the End of the Second Decade of Life: Birth Cohort, Brazil. *Hypertension*. 2020; 76(2):359-65.
 46. Wang KC, Botting KJ, Padhee M, Zhang S, et al. Early origins of heart disease: low birth weight and the role of the insulin-like growth factor system in cardiac hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012; 39(11):958-64.
 47. Zohdi V, Lim K, Pearson JT, Black MJ. Developmental programming of cardiovascular disease following intrauterine growth restriction: findings utilising a rat model of maternal protein restriction. *Nutrients*. 2014; 7(1):119-52.
 48. Gezmiş O, Tare M, Parkington HC, Morley R, et al. Maternal vitamin D deficiency leads to cardiac hypertrophy in rat offspring. *Reprod Sci*. 2010; 17(2):168-76.
 49. Morrison JL, Botting KJ, Dyer JL, Williams SJ, et al. Restriction of placental function alters heart development in the sheep fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293(1):R306-13.
 50. Lewandowski AJ, Levy PT, Bates ML, McNamara PJ, et al. Impact of the vulnerable preterm hearth and circulation on adult cardiovascular disease risk. *Hypertension*. 2020; 76(4):1028-37.
 51. Jouret B, Dulac Y, Bassil Eter R, Taktak A, et al. Endothelial functional and mechanical arterial properties in children born small for gestational age: comparison with obese children. *Horm Res Pediatr*. 2011; 76(4):240-7.
 52. Martin H, Hu J, Gennser G, Norman M. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation*. 2000; 102(22):2739-44.
 53. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2008; 75(2):346-59.
 54. Guarner-Lans V, Ramírez-Higuera A, Rubio-Ruiz ME, Castrejón-Téllez V, et al. Early Programming of Adult Systemic Essential Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(4):1203.
 55. Martyn CN, Greenwald SE. A hypothesis about a mechanism for the programming of blood pressure and vascular disease in early life. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001; 28(11):948-51.
 56. Cheung YF, Wong KY, Lam BC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child*. 2004; 89(3):217-21.
 57. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *J Hypertens*. 2008; 26(6):1049-57.
 58. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015; 116(6):976-90.
 59. Wyss JM. The role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993; 2(2):265-73.
 60. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med*. 2018; 215(1):21-33.
 61. Su Y, Bi J, Pulgar VM, Figueroa J, et al. Antenatal glucocorticoid treatment alters Na⁺ uptake in renal proximal tubule cells from adult offspring in a sex-specific manner. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015; 308(11):F1268-75.
 62. Tain YL, Lin YJ, Sheen JM, Yu HR, et al. High Fat Diets Sex-Specifically Affect the Renal Transcriptome and Program Obesity, Kidney Injury, and Hypertension in the Offspring. *Nutrients*. 2017; 9(4):357.
 63. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res*. 2001; 49(4):460-7.
 64. Wu L, Shi A, Zhu D, Bo L, et al. High sucrose intake during gestation increases angiotensin II type 1 receptor-mediated vascular contractility associated with epigenetic alterations in aged offspring rats. *Peptides*. 2016; 86:133-44.
 65. Moritz KM, Cuffe JS, Wilson LB, Dickinson H, et al. Review: sex specific programming: a critical role for the renal renin-angiotensin system. *Placenta*. 2010; 31 (Suppl):S40-6.
 66. Liang M. Epigenetic Mechanisms and Hypertension. *Hypertension*. 2018; 72(6):1244-54.
 67. Tolléfsbol TO. Epigenetics: The New Science of Genetics. In: Tolléfsbol TO (ed). *Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics*. Amsterdam: Academic Press; 2011:1-6.
 68. Stoll S, Wang Ch, Qiu H. DNA Methylation and Histone Modification in Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(4):1174.
 69. Wang J, Gong L, Tan Y, Hui R, Wang Y. Hypertensive epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. *J Hum Hypertens*. 2015; 29(10):575-82.
 70. Mendizábal B, Urbina E, Becker R, Daniels SR, et al. SHIP-AHOY (Study of High Blood Pressure in Pediatrics: Adult

- Hypertension Onset in Youth): rationale, design, and methods. *Hypertension*. 2018; 72(3):625-31.
71. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(44):17046-9.
 72. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet*. 2009; 18(21):4046-53.
 73. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(49):19351-6.
 74. Ramírez R. Programación fetal de la hipertensión arterial del adulto: mecanismos celulares y moleculares. *Rev Colomb Cardiol*. 2013; 20(1):23-32.
 75. Bygren LO, Kaati G, Edvinsson S. Longevity determined by paternal ancestors' nutrition during their slow growth period. *Acta Biotheor*. 2001; 49(1):53-9.
 76. Hallows SE, Regnault TR, Betts DH. The long and short of it: the role of telomeres in fetal origins of adult disease. *J Pregnancy*. 2012; 2012:638476.
 77. Thompson LP, Al-Hasan Y. Impact of oxidative stress in fetal programming. *J Pregnancy*. 2012; 2012:582748.
 78. Franco MC, Akamine EH, Rebouças N, Carvalho MH, et al. Long-term effects of intrauterine malnutrition on vascular function in female offspring: implications of oxidative stress. *Life Sci*. 2007; 80(8):709-15.
 79. Ávila JG, Echeverri I, de Plata CA, Castillo A. Impact of oxidative stress during pregnancy on fetal epigenetic patterns and early origin of vascular diseases. *Nutr Rev*. 2015; 73(1):12-21.
 80. Falkner B, Lurbe E. Primordial Prevention of High Blood Pressure in Childhood: an opportunity not to be missed. *Hypertension*. 2020; 75(5):1142-50.
 81. Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, Manfellotto D, et al. A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet*. 2017; 390(10092):424-8.

Early programming of hypertension

Adriana Iturzaeta^a , María M. Sáenz Tejeira^b 

ABSTRACT

Hypertension (HTN) is a modifiable risk factor for cardiovascular disease (CVD) and should be included in the study of developmental origins of health and disease (DOHaD).

During intrauterine and perinatal development, different environmental factors have an impact on the early programming of noncommunicable diseases (NCDs).

This review provides a summary of the evidence that connects the fetus' plasticity and adaptive changes to unfavorable environmental factors that alter the adult phenotype in the development of HTN. Such adaptive changes result from epigenetic changes that favor the development of HTN and CVD in adulthood with intergenerational implications. Lastly, we mention preventive strategies to limit or reverse any variable that may alter developmental programming leading to HTN later in life.

Key words: blood pressure, hypertension, fetal programming, DOHaD, epigenetics.
<https://decs.bvsalud.org/es/>

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e8>

To cite: Iturzaeta A, Sáenz Tejeira MM. Early programming of hypertension. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):e8-e16.

INTRODUCTION

Hypertension (HTN) is a major modifiable risk factor for the development of cardiovascular disease (CVD) in adults and originates during childhood; its prevalence is estimated at 3.5 - 5%.¹⁻⁵

Given the large impact of adult CVD in public health, strategies have been proposed to identify risk factors to reduce the population's morbidity and mortality.³⁻⁵

In this regard, the introduction of the concept of developmental origins of health and disease (DOHaD) assigns the alteration of normal development before conception, during intrauterine and perinatal life, and the first years of life a critical role as a triggering factor of noncommunicable diseases (NCDs). Certain environmental factors and an adverse maternal environment

during gestation and perinatal life may affect developmental plasticity, during which the fetus adapts to environmental conditions that pose a future risk for HTN and CVD in adulthood, as well as other metabolic, neurodevelopmental, and immune diseases.³⁻⁵

The evidence also demonstrated that the effects of programming in the case of parental exposure to environmental challenges may be transmitted from one generation to the next.⁵

Therefore, it is important to know and detect the effects of adverse environmental conditions on fetal and perinatal development, epigenetic mechanisms, and other adaptive responses that may be key in the early programming of HTN in future life, and assess strategies aimed at reducing the risk.⁵

ENVIRONMENTAL IMPACT ON THE DEVELOPMENT OF HTN

Recent epidemiological studies have demonstrated that the stages prior to conception and the fetal and perinatal periods may contribute to the development of HTN and other risk factors for CVD in the future (*Table 1*).^{3,4,6-10}

This hypothesis, initially proposed by Barker, states that a low birth weight (LBW) induced by gestational malnutrition produce certain adaptations in the fetus that predispose or "program" the development of HTN and CVD later in life, a process known as "fetal programming," which then originated the concept of DOHaD.^{10,11}

LBW, prematurity, and intrauterine growth restriction (IUGR) usually result from developmental plasticity to adverse factors, including

a. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina. Subcommittee on Developmental Origins of Health and Disease, Sociedad Argentina de Pediatría (DOHaD-SAP).

b. Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina. Committee on Cardiology, Sociedad Argentina de Pediatría.

E-mail address:
Adriana Iturzaeta:
aiturzaeta@yahoo.com.ar

Funding:
None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-17-2021

Accepted: 7-21-2021

nutrient deficiency, either due to an inadequate maternal diet –as demonstrated in studies about the offspring of populations that suffered from hunger during gestation– or placental insufficiency.^{3,4,9,12,13}

There is evidence that indicates an association between LBW, prematurity, the effect of a rapid postnatal growth in infants with a LBW (Helsinki cohort and Nord-Trøndelag Study), and changes in body mass index (BMI) during childhood and the risk for HTN later in life.^{3,4,13-18}

Another study agreed that a history of preterm birth was the event most commonly associated with blood pressure (PA) during adulthood. It reported a significant increase of 4.2 mmHg in systolic BP, an increase of 2.6 mmHg in diastolic BP, an increase of 3.1 mmHg in 24-hour ambulatory systolic BP, and a greater risk among women.¹⁹

According to the evidence, there are critical periods during fetal development

(organogenesis) and the early postnatal period which are considered the most sensitive ones to nutritional deficiency and a risk for future development of HTN.^{13,20}

It is important to note that both LBW and excessive fetal growth (macrosomia) predispose subjects to a higher risk for CVD in adulthood. This is the case of children born to mothers with a high BMI or diabetes. Maternal metabolic status, pre-gestational obesity, and excessive weight gain during pregnancy may be implied in a transgenerational vicious cycle of early programming of BP.²¹

Cohort studies in humans showed that both gestational HTN and early-onset preeclampsia were associated with the development of HTN in their offspring, especially during the neonatal period, which demonstrates the role of placental insufficiency in the programming of BP.²²

In addition, other causes of fetal stress also result in inadequate fetal growth and correlate to

TABLE 1. *Adverse environmental factors and developmental origins of health and disease*⁶

Stage of development	Type of exposure	Effects in experimental models	Observations in humans
Preimplantation	• Malnutrition or low protein diet	• Blast cells deficiency	
Placental	• Placental insufficiency • Multiple pregnancy	• Models of placental insufficiency associated with IUGR	• Placenta size in correlation with birth weight and future cardiovascular conditions in initial Barker's studies
Intrauterine	• Hormones (folate, glucocorticoids) • Methylated compounds	• Impaired glucose tolerance test, diabetes mellitus, reduced β -cell mass • Obesity, impaired nephrogenesis	• Impaired glucose tolerance test, diabetes mellitus, reduced β -cell mass • Obesity, impaired nephrogenesis
	• Protein-calorie malnutrition • Hyperglycemia • Glucocorticoid excess • Altered renin-angiotensin system • Inflammation • Free fatty acids	• Increased expression of angiotensin II type 1 receptor • Cardiorenal abnormalities • Structural vascular changes • Hypertension	• Low nephron number • Structural vascular changes • Hypertension
Perinatal	• Malnutrition • Overnutrition • Toxic substances • Hypoxia • Oxidative stress • Metal deficiency	• Epigenetic changes • Future cardiorenal syndrome • Future metabolic syndrome	• Future CVD • Future metabolic syndrome

IUGR: intrauterine growth restriction, CVD: cardiovascular disease.

a higher prevalence of HTN during adolescence and adulthood. As an example, it is worth noting hypoxia; maternal stress (environmental, emotional, and physiological); microbiota changes; early exposure to glucocorticoids; exposure to toxic substances, such as nicotine and tobacco smoke; alcohol use; and maternal sleep deprivation.²³⁻³⁶

Changes in microbiota may affect BP by regulating sensitivity to salt. Early exposure to high glucocorticoid levels alters placental autoregulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, which has a lower activity in males, increasing cortisol levels in fetal circulation. Such adaptation may be associated with IUGR, altered nephrogenesis, high BP, changes in fat metabolism, insulin resistance, and variations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during adolescence and adulthood. Exposure to toxic substances, such as a mother who smokes (nicotine), or tobacco smoke causes vasoconstriction and a reduced placental blood flow, with impaired vascular development and a lower kidney size and increased BP during early childhood. Fetal exposure to alcohol and cocaine may also affect multiple organs and potentially increase the risk for organ dysfunction and disease during adulthood. Sleep restriction during pregnancy may increase the BMI and BP levels of the offspring due to alterations in glucose metabolism, inflammatory pathways, and a predisposition to preterm birth, with more marked effects in female children. In animal models, sleep restriction may increase BP due to changes in kidney development.²³⁻³⁶

ADAPTATIONS IN PROGRAMMING OF HTN

As a result of an interaction between the genome and an unfavorable intrauterine environment, the fetus produces structural and functional responses that, in the short term, become adaptive and promote survival chances; however, in the long term, they may have adverse consequences. Changes in cardiovascular, renal, and autonomic nervous system development have been suggested to be related to BP regulation.^{5,37}

Renal alterations

The renal phenotypes that have been reported in developmental programming of HTN include small kidney size at birth with a reduced nephron

number (if the adverse effect occurs during the period of greatest nephrogenic plasticity, before 34 weeks of gestation); alterations in renal function, sodium transport, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and sympathetic renal nerves that regulate renal function.⁵

Maternal factors, such as nutrient restriction that limits nephron endowment couple with age-related nephron loss, have been associated with HTN programming in adulthood.³⁸

Brenner and Chertow suggest that the risk for essential HTN during adulthood increases as a result of an impaired renal development implied in IUGR. This hypothesis is supported by studies in humans that demonstrate that a lower nephron number in subjects with LBW, with a smaller glomerular filtration area, causes compensatory glomerular hyperfiltration and, eventually, glomerular hypertrophy, kidney injury (microalbuminuria, proteinuria), and glomerulosclerosis, and favors the development of HTN.³⁸⁻⁴¹

Other observations suggest a direct relationship between birth weight and nephron number, a reverse association between birth weight and HTN in adulthood, and a reverse association between nephron number and BP, regardless of whether the number of nephrons reduces congenitally or in the postnatal period.^{40,41}

The developmental programming of HTN demonstrated that the glomerular filtration rate reduces after protein-calorie dietary restriction during pregnancy, as well as with the administration of glucocorticoids, alcohol, and maternal diabetes.⁵

Programmed HTN models showed tubulointerstitial injury and alterations in the pathways that regulate fibrosis, inflammation, oxidative stress, and changes in gene and/or protein expression in sodium, calcium, and water channels that may affect tubular function and sodium homeostasis.⁵

In experimental animal models, the hypothesis proposed was that the early changes in the kidney cortex microenvironment alter sodium management, resulting in an increased sensitivity to salt. In some preterm or LBW infants, BP values are increased with an excessive sodium intake due to alterations in related regulation mechanisms, either due to a smaller glomerular filtration area associated with a reduction in nephron number or a higher

sodium tubular reabsorption.^{4,5,42,43}

There is little information about renal nerves and their potential role in programmed HTN, although sympathetic innervation plays a major role in BP regulation and sodium transport.⁴⁴

Cardiovascular alterations

Cardiovascular structural and functional alterations may significantly contribute to HTN and are present in programmed HTN models.^{3,4,5,45}

The cardiac phenotype typically presents a reduced number of cardiomyocytes and/or increased cardiac hypertrophy in the offspring following maternal protein restriction, vitamin D deficiency, and restriction of placental function in experimental models of fetal programming associated with LBW. Cardiac hypertrophy was also observed in male offspring and systolic and diastolic dysfunction in male and female offspring for 3 months in the case of a fat-rich diet during gestation in animals.^{3,4,46-50}

Children with a history of fetal stress and LBW showed a more reduced endothelium-dependent vasodilation, regardless of current BMI.⁵¹ These data indicate that children with a LBW develop endothelial dysfunction.⁵²

Experimental studies support the possibility that fetal stress may affect vasculogenesis and cause endothelial dysfunction and vascular remodeling. Such phenotypic and functional changes in vascular smooth muscle cells arise in response to vasoconstriction and vasodilation mediators secreted by endothelial cells. This process is characterized by changes in vascular structure, such as an alteration in wall thickness and lumen diameter (with a major role played by metalloproteinases) and changes in vascular mechanical properties, which may develop or be precursors of HTN over life.^{5,50-54}

In the case of IUGR, it was suggested that elastin synthesis is altered during the fetal stage, a period of rapid vascular growth, which may lead to changes in vascular mechanics, reduced arterial elasticity, and development of HTN in the long term.⁵⁵

This hypothesis is supported by the association between LBW and arterial rigidity observed in preterm infants when high pulse wave velocity was measured, a clinical indication of accelerated vascular aging.⁵⁶⁻⁵⁷

Autonomic nervous system alterations

There is strong evidence that the increase in sympathetic nervous system activity contributes to the pathogenesis of essential HTN and that it may originate since the beginning of development through sodium reabsorption in renal tubules. Such sympathetic hyperactivity may be a common underlying mechanism of HTN induced by maternal obesity.^{3,4,5,58}

In addition, bidirectional interactions occur between the sympathetic nervous system and the immune system. Particularly, the relationship between T cell adaptive immunity and the enteric nervous system, which increases, through microbiota composition, proinflammatory cytokines and alters intestinal permeability by intervening in the programming of salt-sensitive HTN.^{54,59,60}

MECHANISMS CONTRIBUTING TO HTN PROGRAMMING

The organ system alterations mentioned above may be associated with varying changes in mediators. The most relevant ones are the RAAS, the epigenetic modulation of certain genes (especially those related to the insulin-like growth factor [IGF]), and reactive oxygen species (ROS).⁵

All RAAS components were affected by developmental programming of HTN in several models, including the administration of glucocorticoids, a diet rich in fat, sodium, sucrose, fructose and low in proteins, which may account for the alterations in renal and vascular function.⁶¹⁻⁶⁴

The findings common to these models suggest that a maternal diet with protein restriction leads to a perinatal suppression of the intrarenal RAAS and a subsequent impairment of nephrogenesis and reduced nephron number, and predisposes to HTN in adulthood. In addition, differences have been reported between males and females in BP programming during nephrogenesis.^{7,63,65}

The epigenetic modifications in the beginning of the embryonic stage account for changes in gene expression and regulate their function, but without altering the DNA sequence. Such changes may be transmitted to future generations.^{5,66}

Such epigenetic mechanisms entail DNA methylation (the most studied mechanism in models of developmental programming of HTN), histone modification, control of gene expression by non-coding RNA, and chromatin formation.^{5,67}

Experimental studies in humans and animals suggest that epigenetic changes are one of the mechanisms responsible for fetal programming that may explain both organ system alterations and vascular dysfunction and HTN in the offspring. These epigenetic changes consist in modifications in genes related to the RAAS, angiotensin type 1 receptor, vascular tone, ion channels, epithelial sodium channels, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ cotransporter, an increased expression of micro-RNA that regulates the translation of angiotensin-converting enzyme-1, micro-RNA associated with cardiac injury, angiogenesis, and cell changes, modifications in endothelial nitric oxide synthase (eNOS), and *HSD11B2* hypermethylation, among others (Table 2).^{3,4,68-70}

Studies in humans who suffered calorie and nutrient restriction during the intrauterine period showed modifications in IGF gene methylation and in genes involved in cardiovascular function and inflammation.^{71,72}

It is also worth noting that DNA methylation occurring in cytosine-phosphate-guanine sites is mediated by enzymes that depend on adequate micronutrient levels, such as choline, niacin, folic acid, vitamins B6 and B12, vitamin C, methionine, glutathione, zinc, selenium, and retinoic acid. Such micronutrient deficiency may cause the fetus to suffer lower tissue oxygenation, increased oxidative stress, activation of apoptosis due to mitochondrial dysfunction, and alteration in organ development and may predispose to metabolic syndrome and HTN in adulthood.^{31,54,73,74}

The paternal environment, in case of calorie restriction before and during puberty, also plays a role in the programming of metabolic and cardiovascular disorders.⁷⁵

Another major contribution of molecular biology that should be taken into consideration, and that is related to the fetal origin of NCDs, is telomere shortening. Telomeres are made up of repeated segments of DNA at the end of chromosomes and their main function is to confer structural stability and regulate the life of cell lines. Telomere shortening, in the case of adverse events during the intrauterine period, is associated with the development of chronic, cardiovascular, and metabolic diseases and a shorter life expectancy.⁷⁶

In relation to oxidative stress, it has been proposed that it is another of the most plausible mediators between adverse fetal growth and a higher risk for CVD and metabolic disease in adulthood.⁷⁷

Excess ROS produced by vascular, immune, and dendritic cells and enzyme systems may account for several organ system alterations, such as endothelial dysfunction with increased vascular tone, which has been demonstrated in animal models subjected to protein restriction during gestation.^{8,54,78}

The evidence indicates that maternal malnutrition, sodium overload during pregnancy, and placental dysfunction are associated with higher oxidative stress and nitric oxide-ROS imbalance in the fetal kidney, which is capable of programming renal disease and HTN in adulthood.^{54,79}

TABLE 2. Some factors involved in early programming of HTN⁴

Epigenetic regulation	Hormonal changes	ROS changes	Vascular/hemodynamic changes	Changes in transporters
DNA methylation	RAAS	Increase in superoxide	Microvascular attenuation	$\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$
Histone modification	Hypothalamic-pituitary axis	Activation of NADPH-oxidase	Change in capillary density	$\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$
Non-coding RNA	Natriuretic peptides			NKCC2
Chromatin formation				$\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter

HTN: hypertension; RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system; ROS: reactive oxygen species;

$\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$: sodium-potassium adenosine triphosphatase; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate;

NKCC2: sodium-potassium-2 chloride cotransporter; $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter: sodium-chloride cotransporter.

The table columns are not related to each other.

STUDIES OF EXPERIMENTAL MODELS OF PERINATAL PROGRAMMING OF BLOOD PRESSURE

The studies with experimental models of the mechanisms of developmental fetal programming of HTN and CVD in adulthood help to better interpret the results obtained in humans and allow to conduct long term studies. The most representative ones are the model of nutritional restriction during gestation, placental insufficiency, hypoxia, and exposure to glucocorticoids (Table 3).^{3,4,6-8,23}

These models establish that, among cardiovascular risk factors, HTN is more frequently associated with IUGR due to nutritional imbalances.^{3,4}

PREVENTIVE MEASURES IN THE POPULATION AT RISK FOR HTN

The current evidence suggests that several mechanisms are involved in the development of HTN programmed by an unfavorable prenatal, perinatal, and postnatal environment.³⁻⁵

Clinical prevention strategies aimed at avoiding the risk for HTN since critical development periods suggest controlling and identifying risk factors. It is important to assess the presence of a history of infection and medication, alcohol, drug or tobacco use and to perform clinical and ultrasound controls. Weight, height, BP, and metabolic status should be recorded and different dietary micronutrient or mineral intake should be monitored.^{3,4,6,7,50,80,81}

And in the case of infants with a LBW, preterm birth, macrosomia, and a family history of HTN, it is necessary to carry out a clinical follow-up during their childhood and adolescence, with BP and glycemia controls and warranting breastfeeding and complementary feeding, implementing a healthy lifestyle and physical activity to reduce the possibility of developing obesity, metabolic syndrome, diabetes, and HTN.^{1-4,6-8,23,50,80,81}

CONCLUSION

The accumulation of adverse factors during preconception, intrauterine growth and development, and in the first years of life causes epigenetic changes that favor the development of HTN and CVD in adulthood with intergenerational implications. Such adverse factors may be reversed or controlled through a primordial preventive approach and strategies aimed at improving maternal, paternal, and child health, which will allow to reduce the global burden of HTN and CVD later in life. ■

REFERENCES

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, et al. Clinical Practice Guidelines for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e2017904.
2. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Kennedy Cruickshank D, Dominiczak A, et al. 2016 European Society of Hypertension Guidelines for the Management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016 Oct;34(10): 1887-1920.
3. Sinha MD. From Pregnancy to Childhood and Adulthood:

TABLE 3. Examples of experimental models of early programming of hypertension⁴

Experimental model	Studied species	Number of nephrons	Glomerular histology	Blood pressure
Calorie restriction	Rats, mice, Guinea pigs	Reduced	Glomerular hypertrophy	Normal or high
Low protein diet	Rats, mice, Guinea pigs, sheep	Reduced but variable	Glomerular hypertrophy	Normal or high
Diet with multiple deficiencies	Rats	Reduced	Glomerular hypertrophy	Normal or high
Dexamethasone	Rats, mice, Guinea pigs, sheep	Reduced or unmodified	Glomerular hypertrophy or segmental glomerulosclerosis	Normal or high
Diabetes	Mice, rats	Reduced or unmodified	Glomerular hypertrophy	Normal or high
Partial uterine artery ligation	Rats	Reduced	Glomerular hypertrophy	Normal or high

- The Trajectory of Hypertension. In: Lurbe E, Whül E (eds). Hypertension in children and adolescent: New perspectives. Cham: Springer; 2019. Págs. 1-16.
4. Ingelfinger JR. The Contributions of Perinatal Programming to Blood Pressure Levels in Childhood and Beyond. In: Lurbe E, Whül E (eds). Hypertension in children and adolescent: New perspectives. Cham: Springer; 2019. Págs. 17-30.
 5. Singh RR, Denton KM, Bertram JF. Perinatal Programming of Arterial Pressure. In: Flynn JT, Ingelfinger J, Redwine K (eds). Pediatric Hypertension. 4th ed. Cham: Springer; 2018. Págs. 135-58.
 6. Ingelfinger J, Nuyt AM. Impact of fetal programming, birth weight, and infant feeding on later hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14(6):365-71.
 7. Ingelfinger JR, Woods LL. Perinatal programming, renal development, and adult renal function. *Am J Hypertens*. 2002; 15(2 Pt 2):S46-9.
 8. Nuyt AM. Mechanisms underlying developmental programming of elevated blood pressure and vascular dysfunction: evidence from human studies and experimental animal models. *Clin Sci (Lond)*. 2008; 114(1):1-17.
 9. Poston L. Influence of maternal nutritional status on vascular function in the offspring. *Microcirculation*. 2011; 18(4):256-62.
 10. Barker DJ, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987; 295(6590):83-6.
 11. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 1990; 301(6746):259-62.
 12. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart*. 2000; 84(6):595-8.
 13. Stein AD, Zybert PA, van der Pal-de Bruin K, Lumey LH. Exposure to famine during gestation, size at birth, and blood pressure at age 59 y: evidence from the Dutch famine. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21(10):759-65.
 14. Eriksson JG, Forsén TJ, Kajantie E, Osmond C, Barker DJ. Childhood growth and hypertension in later life. *Hypertension*. 2007; 49(6):1415-21.
 15. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012; 59(2):226-34.
 16. Adair LS, Cole TJ. Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth. *Hypertension*. 2003; 41(3):451-6.
 17. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005; 353(17):1802-9.
 18. Ferraro AA, Barbieri MA, da Silva AAM, Grandi C, et al. Contributions of relative linear growth and adiposity accretion from birth to adulthood to adult hypertension. *Sci Rep*. 2017; 7(1):8928.
 19. Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2013; 131(4):e1240-63.
 20. Brennan KA, Olson DM, Symonds ME. Maternal nutrient restriction alters renal development and blood pressure regulation of the offspring. *Proc Nutr Soc*. 2006; 65(1):116-24.
 21. King JC. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. *Annu Rev Nutr*. 2006; 26:271-91.
 22. Chourdakis E, Fouzas S, Papadopoulou C, Oikonomou N, et al. Effect of Early-Onset Preeclampsia on Offspring's Blood Pressure during the First Month of Life. *J Pediatr*. 2020; 220:21-6.e1.
 23. Dasinger JH, Alexander BT. Gender differences in developmental programming of cardiovascular diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2016; 130(5):337-48.
 24. Blake KV, Gurrin LC, Evans SF, Beilin LJ, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy, low birth weight and subsequent blood pressure in early childhood. *Early Hum Dev*. 2000; 57(2):137-47.
 25. Kenna K, Sozo F, De Matteo R, Hanita T, et al. Alcohol exposure during late gestation: multiple developmental outcomes in sheep. *J Dev Orig Health Dis*. 2012; 3(4):224-36.
 26. Thomal JT, Palma BD, Ponzio BF, Franco MCP, et al. Sleep restriction during pregnancy: hypertension and renal abnormalities in young offspring rats. *Sleep*. 2010; 33(10):1357-62.
 27. McGowan PO, Matthews SG. Prenatal stress, glucocorticoids, and developmental programming of the stress response. *Endocrinology*. 2018; 159(1):69-82.
 28. Anwar MA, Saleh AI, Al Olabi R, Al Shehaby TS, Eid AH. Glucocorticoid-induced fetal origins of adult hypertension: association with epigenetic events. *Vasc Pharmacol*. 2016; 82:41-50.
 29. Cottrell EC, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behav Neurosci*. 2009; 3:19.
 30. Stark MJ, Wright IM, Clifton VL. Sex-specific alterations in placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 activity and early postnatal clinical course following antenatal betamethasone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 297(2):R510-4.
 31. Christian P, Stewart CP. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *J Nutr*. 2010; 140(3):437-45.
 32. Arredondo BA, Guerrero JG, Arredondo RA. Relationship between intestinal microbiota and blood pressure. *MediSan*. 2019; 23(5):967-80.
 33. Taal HR, Geelhoed JJ, Steegers EA, Hofman A, et al. Maternal smoking during pregnancy and kidney volume in the offspring: the Generation R Study. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(8):1275-83.
 34. Gray SP, Denton KM, Cullen-McEwen L, Bertram JF, Moritz K. Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(11):1891-902.
 35. Das SK, McIntyre HD, Alati R, Al Mamun A. Maternal alcohol consumption during pregnancy and its association with offspring renal function at 30 years: observation from a birth cohort study. *Nephrology (Carlton)*. 2019; 24(1):21-7.
 36. Harskamp-van Ginkel MW, Ierodiakonou D, Margetaki K, Vafeiadi M, et al. Gestational sleep deprivation is associated with higher offspring body mass index and blood pressure. *Sleep*. 2020; 43(12):zsa110.
 37. Gutiérrez Arzapalo PY. Alteraciones estructurales y mecánicas vasculares asociadas a la programación fetal de la hipertensión arterial. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2016.
 38. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013; 382(9888):273-83.
 39. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive

- renal injury. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23(2):171-5.
40. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int.* 2000; 58(2):770-3.
 41. Denic A, Lieske JC, Chakkerla H.A, Poggio ED, et al. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(1):313-20.
 42. Cheng CJ, Lozano G, Baum M. Prenatal programming of rat cortical collecting tubule sodium transport. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 302(6):F674-8.
 43. Wesseling S, Koeners MP, Joles JA. Salt sensitivity of blood pressure: developmental and sex-related effects. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(6 Suppl):S1928-32.
 44. Alexander BT, Hendon AE, Ferril G, Dwyer TM. Renal denervation abolishes hypertension in low-birth-weight offspring from pregnant rats with reduced uterine perfusion. *Hypertension.* 2005; 45(2):754-8.
 45. Amaral MS, Ribeiro CC, Alves MT, Ribeiro MJ, et al. Modeling Pathways From the Perinatal Factors to the Vascular Risk Phenotype at the End of the Second Decade of Life: Birth Cohort, Brazil. *Hypertension.* 2020; 76(2):359-65.
 46. Wang KC, Botting KJ, Padhee M, Zhang S, et al. Early origins of heart disease: low birth weight and the role of the insulin-like growth factor system in cardiac hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012; 39(11):958-64.
 47. Zohdi V, Lim K, Pearson JT, Black MJ. Developmental programming of cardiovascular disease following intrauterine growth restriction: findings utilising a rat model of maternal protein restriction. *Nutrients.* 2014; 7(1):119-52.
 48. Gezmish O, Tare M, Parkington HC, Morley R, et al. Maternal vitamin D deficiency leads to cardiac hypertrophy in rat offspring. *Reprod Sci.* 2010; 17(2):168-76.
 49. Morrison JL, Botting KJ, Dyer JL, Williams SJ, et al. Restriction of placental function alters heart development in the sheep fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 293(1):R306-13.
 50. Lewandowski AJ, Levy PT, Bates ML, McNamara PJ, et al. Impact of the vulnerable preterm heart and circulation on adult cardiovascular disease risk. *Hypertension.* 2020; 76(4):1028-37.
 51. Jouret B, Dulac Y, Bassil Eter R, Taktak A, et al. Endothelial functional and mechanical arterial properties in children born small for gestational age: comparison with obese children. *Horm Res Pediatr.* 2011; 76(4):240-7.
 52. Martin H, Hu J, Gennser G, Norman M. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation.* 2000; 102(22):2739-44.
 53. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2008; 75(2):346-59.
 54. Guarner-Lans V, Ramírez-Higuera A, Rubio-Ruiz ME, Castrejón-Téllez V, et al. Early Programming of Adult Systemic Essential Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(4):1203.
 55. Martyn CN, Greenwald SE. A hypothesis about a mechanism for the programming of blood pressure and vascular disease in early life. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001; 28(11):948-51.
 56. Cheung YF, Wong KY, Lam BC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child.* 2004; 89(3):217-21.
 57. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *J Hypertens.* 2008; 26(6):1049-57.
 58. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res.* 2015; 116(6):976-90.
 59. Wyss JM. The role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1993; 2(2):265-73.
 60. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med.* 2018; 215(1):21-33.
 61. Su Y, Bi J, Pulgar VM, Figueroa J, et al. Antenatal glucocorticoid treatment alters Na⁺ uptake in renal proximal tubule cells from adult offspring in a sex-specific manner. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015; 308(11):F1268-75.
 62. Tain YL, Lin YJ, Sheen JM, Yu HR, et al. High Fat Diets Sex-Specifically Affect the Renal Transcriptome and Program Obesity, Kidney Injury, and Hypertension in the Offspring. *Nutrients.* 2017; 9(4):357.
 63. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res.* 2001; 49(4):460-7.
 64. Wu L, Shi A, Zhu D, Bo L, et al. High sucrose intake during gestation increases angiotensin II type 1 receptor-mediated vascular contractility associated with epigenetic alterations in aged offspring rats. *Peptides.* 2016; 86:133-44.
 65. Moritz KM, Cuffe JS, Wilson LB, Dickinson H, et al. Review: sex specific programming: a critical role for the renal renin-angiotensin system. *Placenta.* 2010; 31 (Suppl):S40-6.
 66. Liang M. Epigenetic Mechanisms and Hypertension. *Hypertension.* 2018; 72(6):1244-54.
 67. Tollefsbol TO. Epigenetics: The New Science of Genetics. In: Tollefsbol TO (ed). *Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics.* Amsterdam: Academic Press; 2011. P.1-6.
 68. Stoll S, Wang Ch, Qiu H. DNA Methylation and Histone Modification in Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(4):1174.
 69. Wang J, Gong L, Tan Y, Hui R, Wang Y. Hypertensive epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. *J Hum Hypertens.* 2015; 29(10):575-82.
 70. Mendizábal B, Urbina E, Becker R, Daniels SR, et al. SHIP-AHOY (Study of High Blood Pressure in Pediatrics: Adult Hypertension Onset in Youth): rationale, design, and methods. *Hypertension.* 2018; 72(3):625-31.
 71. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(44):17046-9.
 72. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet.* 2009; 18(21):4046-53.
 73. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(49):19351-6.
 74. Ramírez R. Programación fetal de la hipertensión arterial del adulto: mecanismos celulares y moleculares. *Rev Colomb Cardiol.* 2013; 20(1):23-32.
 75. Bygren LO, Kaati G, Edvinsson S. Longevity determined by paternal ancestors' nutrition during their slow growth period. *Acta Biotheor.* 2001; 49(1):53-9.
 76. Hallows SE, Regnault TR, Betts DH. The long and short of it: the role of telomeres in fetal origins of adult disease.

- J Pregnancy*. 2012; 2012:638476.
77. Thompson LP, Al-Hasan Y. Impact of oxidative stress in fetal programming. *J Pregnancy*. 2012; 2012:582748.
78. Franco MC, Akamine EH, Rebouças N, Carvalho MH, et al. Long-term effects of intrauterine malnutrition on vascular function in female offspring: implications of oxidative stress. *Life Sci*. 2007; 80(8):709-15.
79. Ávila JG, Echeverri I, de Plata CA, Castillo A. Impact of oxidative stress during pregnancy on fetal epigenetic patterns and early origin of vascular diseases. *Nutr Rev*. 2015; 73(1):12-21.
80. Falkner B, Lurbe E. Primordial Prevention of High Blood Pressure in Childhood: an opportunity not to be missed. *Hypertension*. 2020; 75(5):1142-50.
81. Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, Manfellotto D, et al. A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet*. 2017; 390(10092):424-8.

Remisión a largo plazo de la hipertensión portopulmonar mediante trasplante hepático en paciente con cirrosis asociada a hepatitis autoinmune

Long term remission of portopulmonary hypertension with liver transplantation in a patient with cirrhosis associated to autoimmune hepatitis

Alejandro Costaguta^a , María G. Gutiérrez^a, Guillermo Costaguta^a , Natalia Reyes^a, Lisandro Bitetti^a

RESUMEN

La hipertensión portopulmonar (HTPP) es una complicación infrecuente de la hipertensión portal, que sigue un curso progresivo con un pronóstico sombrío. Los reportes en pacientes pediátricos son escasos y con períodos de seguimiento cortos. Se describe una paciente con cirrosis descompensada que desarrolló HTPP resuelta mediante trasplante hepático, que permanece asintomática tras diez años de seguimiento.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, hipertensión portal, trasplante de hígado, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e17>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e17>

Cómo citar: Costaguta A, Gutiérrez MG, Costaguta G, Reyes N, Bitetti L. Remisión a largo plazo de la hipertensión portopulmonar mediante trasplante hepático en paciente con cirrosis asociada a hepatitis autoinmune. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):e17-e20.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión portopulmonar (HTPP) es una consecuencia de la hipertensión portal descrita tanto en pacientes cirróticos como en no cirróticos. Su detección se ve dificultada porque habitualmente evoluciona de manera silenciosa durante años, aún en estadios avanzados de la enfermedad.¹ Esta enfermedad sigue un curso progresivo que va desde la vasoconstricción hasta

la hipertrofia de las arteriolas pulmonares, lo que lleva a la falla cardíaca derecha.^{2,3} Sin tratamiento, se estima una supervivencia de 6 meses a partir del diagnóstico, y entre 40 % y 70 % a 5 años, aún con tratamiento con vasodilatadores y trasplante hepático (TH). Si bien los casos de HTPP leve a moderada pueden responder favorablemente al TH, el momento óptimo para su indicación no está definido claramente para la población pediátrica, y los reportes son escasos, con poca información sobre el seguimiento a largo plazo.^{4,5}

Se describe el caso de una adolescente que se presentó a la consulta con cirrosis descompensada por hepatitis autoinmune descompensada e HTPP moderada, tratada con vasodilatadores y TH, que alcanzó la remisión sostenida a 10 años de seguimiento.

CASO CLÍNICO

Una paciente de 12 años fue derivada por distensión abdominal dolorosa, ictericia y coluria de cinco días de evolución. Como único antecedente presentaba una apendicectomía a los 8 años, sin mayores complicaciones. A su ingreso impresionaba enferma, con una presión arterial de 110/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 124 lat/min y desdoblamiento del segundo ruido cardíaco. El abdomen era doloroso, con matidez desplazable y una hernia umbilical de reciente aparición. Presentaba, además, edemas periféricos, sin otros hallazgos patológicos.

Los estudios de laboratorio mostraron un compromiso grave de la función hepática (Tabla 1). La radiografía de tórax evidenciaba cardiomegalia a expensas del ventrículo derecho, un arco pulmonar prominente y congestión perihiliar. La ecografía abdominal mostraba un hígado pequeño y heterogéneo, con Doppler normal y ascitis grave; en el ecocardiograma se observaba dilatación atrioventricular derecha con movimiento septal paradojal. La presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) calculada

a. Unidad de Hígado y Trasplante Hepático, Sanatorio de Niños, Rosario, Argentina.

Correspondencia:

Guillermo Costaguta: gcostaguta5@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 25-7-2020

Aceptado: 7-7-2021

era de 87 mmHg (valor normal [VN]: 18 a 25 mmHg). Se realizó paracentesis abdominal y se obtuvo líquido con 2200 polimorfonucleares/ml. Se envió a cultivo, en el que aisló *E. coli*. Se indicó cefotaxima, furosemida, espironolactona y albúmina por vía intravenosa. Con diagnóstico de hepatitis autoinmune de tipo 1 (IgG: 2896 mg/dl y anticuerpos antimúsculo liso: 1/640), comenzó tratamiento con prednisona oral (40 mg/día) y sildenafil (3 mg/kg/día). Pasados 15 días de tratamiento, el ecocardiograma mostró una PSAP de 50 mmHg (respuesta parcial), por lo que se decidió realizar un cateterismo cardíaco que mostró una presión media en la arteria pulmonar

(PmAP) de 36 mmHg (VN: <25 mmHg), una resistencia vascular pulmonar (RVP) de 573 dyn. sec.cm⁵ (7 uW) (VN: <3 uW), y una presión de enclavamiento pulmonar de 12 mmHg, congruentes con el diagnóstico de hipertensión pulmonar (HTP) precapilar.

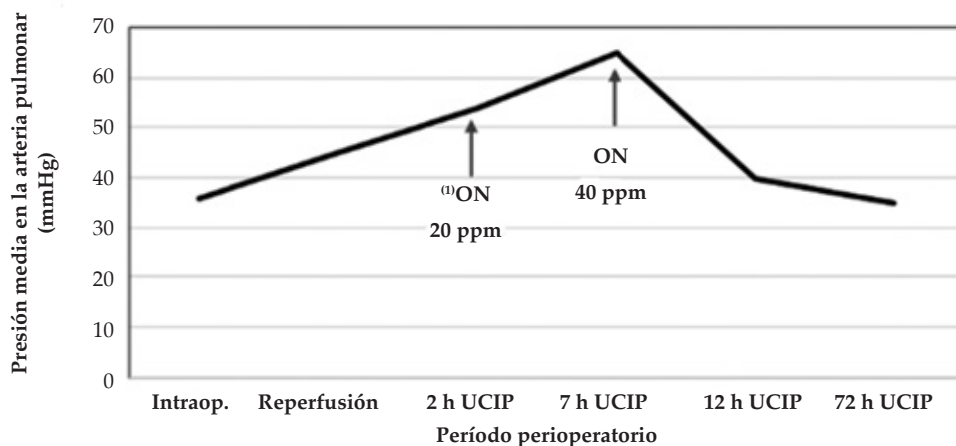
A pesar de la respuesta inicial, 10 días después la paciente presentó una descompensación, con recurrencia de ascitis refractaria al tratamiento y necesidad de cuidados continuos en terapia intensiva; ingresó a lista de espera de TH con un puntaje MELD (modelo para enfermedad hepática terminal, por su sigla en inglés) de 24, y 24 horas más tarde recibió un órgano completo AB0-idéntico de donante cadavérico. Durante el procedimiento, la PmAP se mantuvo entre 36 y 45 mmHg (medida con un catéter Swan-Ganz colocado a tal efecto), con buena función del ventrículo derecho. A las dos horas de su ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos, la PmAP aumentó a 54 mmHg (más del 50 % de la presión sistémica) sin respuesta al tratamiento conservador, por lo que se comenzó con óxido nítrico inhalado a 20 ppm, que se aumentó a 40 ppm a las siete horas tras un pico de PmAP de 64 mmHg. Durante las siguientes horas, los valores de PmAP se estabilizaron alrededor de 40 mmHg y se consiguió el retiro progresivo del óxido nítrico a las 72 horas con una PmAP en torno a los 35 mmHg (Figura 1). La terapia inmunosupresora inicial consistió en metilprednisolona y basiliximab, con el agregado de tracrolimús al cuarto día del

TABLA 1. Laboratorio al ingreso y al momento de inscripción en lista de espera de trasplante hepático

Parámetros de laboratorio	Admisión	Inscripción
Hematocrito (%)	37,6	32
Hemoglobina (g/dl)	12,7	10,5
Glóbulos blancos (/mm ³)	9100	8700
Plaquetas (/mm ³)	105 000	92 000
Urea (mg/dl)	12	16
Na (mEq/L)	138	131
AST (UI/L)	328	292
ALT (UI/L)	279	256
Bilirrubina total (mg/dl)	3,8	3,9
Bilirrubina directa (mg/dl)	1,4	1,6
Albúmina (g/dl)	2,4	2,2
RIN	2,6	2,1

AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, RIN: razón internacional normalizada.

FIGURA 1. Valores de presión media de la arteria pulmonar observados durante el perioperatorio



ON: óxido nítrico, ppm: partes por millón, UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

posoperatorio. Una semana después presentó un episodio convulsivo tratado con antiepilépticos y diagnosticado como encefalopatía posterior reversible secundaria a toxicidad por tacrolimús, por lo que se suspendió su administración en forma transitoria. El día 20 del posoperatorio la paciente fue externada con prednisona (2 mg/kg/día), tacrolimús (dosajes de 8 ng/mL) y micofenolato de mofetilo (600 mg/m²). Para el control de la hipertensión pulmonar se mantuvieron dosis de sildenafil de 0,5-1 mg/kg/día. Durante los meses siguientes, la PSAP calculada se mantuvo entre 40 y 50 mmHg y la paciente pudo retornar a sus actividades previas sin restricciones. En un intento de normalizar las presiones pulmonares se adicionó bosentán, pero debió interrumpirse debido a un aumento de las enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa: 240 UI/L, aspartato aminotransferasa: 198 UI/L), cuyos valores se normalizaron tras la suspensión.

El sildenafil fue suspendido tras 2 años de tratamiento con valores estables de PSAP en los ecocardiogramas.

Durante los años siguientes, la paciente no presentó complicaciones, completó su formación escolar y hoy en día lleva una vida adulta normal. día diez años de recibir el trasplante, se encuentra en tratamiento únicamente con tacrolimús (niveles estables en sangre entre 3-5 ng/mL) y no recibe medicación cardiológica.

DISCUSIÓN

La HTPP es una condición grave en la que se desarrolla vasculopatía pulmonar progresiva, consecuencia de la desviación portosistémica de sangre esplácnica, tanto en pacientes cirróticos como en no cirróticos. Comienza con una fase de vasoconstricción potencialmente reversible, que progresa hasta una etapa de remodelación arterial con proliferación de la íntima e hipertrofia de la media, probablemente irreversible. Debido a que el tratamiento apropiado puede evitar la progresión, el diagnóstico temprano es mandatorio.

Desafortunadamente, la posibilidad de realizar un diagnóstico oportuno se ve afectada por dos razones principales: primero, la HTPP es infrecuente, con una prevalencia de 5 % entre adultos cirróticos pero menos del 1 % en niños; segundo, dado su naturaleza oligosintomática, la HTPP puede evolucionar durante años sin ser detectada.⁵ Además, la presencia de HTPP no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática ni con el grado de hipertensión portal.⁶

Por tanto, su búsqueda sistemática en aquellos pacientes en riesgo es obligatoria.

El diagnóstico de HTPP depende de la demostración de HTP en un paciente con derivación portosistémica de sangre proveniente del lecho esplácnico. Puede sospecharse mediante un ecocardiograma Doppler con una PSAP calculada mayor a 50 mmHg y confirmarse por cateterismo cardíaco con una PmAP mayor a 25 mmHg, una resistencia superior a 3 unidades Wood (240 dyn.sec.cm⁻⁵), y una presión de enclavamiento pulmonar menor a 15 mmHg.^{1,4,5} El enfoque inicial es el tratamiento con vasodilatadores y antagonistas de los receptores de la endotelina, pero la resolución definitiva solo puede alcanzarse mediante la eliminación de la causa, que en pacientes cirróticos implica un TH. Sin embargo, la selección tanto del candidato como del momento debe realizarse en forma cuidadosa.^{7,8}

La HTPP fue considerada durante mucho tiempo una contraindicación clara para el TH; sin embargo, un mejor conocimiento de la enfermedad y los buenos resultados reportados en casos aislados han hecho que hoy en día sea una *indicación posible* para el TH. Con base en los valores de PmAP obtenidos mediante cateterización cardíaca derecha, puede clasificarse en leve (25-34 mmHg), moderada (35-44 mmHg) o grave (≥ 45 mmHg).⁵ Los pacientes con buena respuesta a los vasodilatadores son considerados buenos candidatos para TH y deben inscribirse en una lista con consideraciones especiales en sus puntajes de MELD/PELD (enfermedad hepática terminal pediátrica, por su sigla en inglés).^{4,7,9} Constatar una función ventricular derecha adecuada mediante ecocardiograma Doppler transtorácico puede contribuir a la toma de decisión en casos difíciles.¹⁰

Si bien la reversión de la HTPP con vasodilatadores y TH ha sido reportada previamente,^{11,12} la serie más grande de pacientes pediátricos consiste en 14 casos de los cuales solo 9 pacientes presentaban cirrosis, y todos secundarios a atresia de vías biliares, un escenario muy diferente a la cirrosis posnecrótica del caso aquí presentado.⁴ Dos de los pacientes fallecieron de manera precoz, por lo que únicamente pudieron reportarse 7 niños con resolución de la HTPP, y solo 3 de ellos tuvieron un seguimiento mayor a dos años.

La paciente presentada experimentó una mejoría rápida y un desenlace favorable posterior al TH, regresando a su vida normal unos meses

después de la cirugía. Dos años más tarde, se suspendió la administración de sildenafil, y los valores de PSAP se mantuvieron dentro de parámetros normales.

En resumen, este caso clínico ilustra una evolución favorable de HTPP secundaria a cirrosis posnecrótica, con remisión en el largo plazo tras diez años de seguimiento. Esto destacan el valor del TH oportuno como indicación en pacientes cuidadosamente seleccionados. ■

REFERENCIAS

- Rodríguez-Roisin R, Krowka M, Hervé P, Fallon M, et al. Pulmonary-Hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004; 24(5):861-80.
- Cartin-Ceba R, Krowka M. Portopulmonary hypertension. In Lee S, Moreau R, (eds). *Cirrhosis. A practical guide to management*. West Sussex: John Wiley & Sons; 2015. Págs.212-24.
- Swanson K, Krowka M. Pulmonary complications associated with portal hypertension. In: Sanyal A, Shah V, (eds). *Portal Hypertension. Pathobiology, evaluation, and treatment*. New Jersey: Humana Press; 2010. Págs.455-68.
- Ecochard-Dugelay E, Lambert V, Schleich J, Duché M, et al. Portopulmonary hypertension in liver disease presenting in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61(3):346-54.
- Lee W, Wong S, Ivy D, Sokol R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in children: recent advances in diagnosis and management. *J Pediatr*. 2018; 196:14-21.e1.
- Raevens S, Colle I. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. In Muriel P (ed). *Liver Pathophysiology: Therapies and Antioxidants*. London: Elsevier; 2017. Págs.517-22.
- Sokol R. Portopulmonary hypertension: opportunities for precision pediatrics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61(3):268-9.
- Eriksson C, Gustavsson A, Kronvall T, Tysk C. Hepatotoxicity by bosentan in a patient with portopulmonary hypertension: a case-report and review of the literature. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011; 20(1):77-80.
- Krowka M, Fallon M, Mulligan D, Gish R. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for portopulmonary hypertension. *Liver Transpl*. 2006; 12(Suppl 3):S114-6.
- Ramsay M. Portopulmonary hypertension and right heart failure in patients with cirrhosis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010; 23(2):145-50.
- Laving A, Khanna A, Rubin L, Ing F, et al. Successful liver transplantation in a child with severe portopulmonary hypertension treated with epoprostenol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41(4):466-8.
- Salgia R, Goodrich N, Simpson H, Merlon R, Sharma P. Outcomes of liver transplantation for porto-pulmonary hypertension in model for end-stage liver disease era. *Dig Dis Sc*. 2014; 59(8):1976-82.

Long term remission of portopulmonary hypertension with liver transplantation in a patient with cirrhosis associated to autoimmune hepatitis

Alejandro Costaguta^a , María G, Gutiérrez^a, Guillermo Costaguta^a , Natalia Reyes^a, Lisandro Bitetti^a

ABSTRACT

Portopulmonary hypertension is an uncommon complication of portal hypertension, running a progressive course with a negative prognosis. Reports in pediatric patients are scarce with short follow up. We describe the case of decompensated cirrhosis who developed PoPH and resolved with liver transplantation, remaining asymptomatic after ten years of follow up.

Key words: pulmonary hypertension, portal hypertension, liver transplantation, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e17>

To cite: Costaguta A, Gutiérrez MG, Costaguta G, Reyes N, Biletti L. Long term remission of portopulmonary hypertension with liver transplantation in a patient with cirrhosis associated to autoimmune hepatitis. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):e17-e20.

INTRODUCTION

Portopulmonary hypertension (PoPH) is a feared consequence of portal hypertension (PH) described in both cirrhotic and non-cirrhotic patients. It usually evolves silently for years, despite advanced disease.¹ The disorder runs a progressive course from vasoconstriction to hypertrophy of small pulmonary arteries leading to right-sided cardiac failure.^{2,3} In untreated adult patients the mean survival time has been estimated in 6 months from diagnosis, and 5-year survival of 40 % to 70 % among those receiving vasodilators and liver transplantation. Even though mild to moderate cases of PoPH may show good responses with liver transplantation; optimal timing and patient characteristics for such an intervention have not been clearly defined

for the pediatric population, and records of such patients are scarce and with little data on long term follow-up.⁴

We report an adolescent girl who presented to consultation with decompensated autoimmune cirrhosis and PoPH which responded to vasodilators and liver transplantation, remaining on stable remission after 10 years.

CASE REPORT

A 12 years old girl was referred to us because of painful abdominal distension, jaundice and dark urine five days prior. She had a previous history of an appendectomy at 8 years, with no further complications. On admission she looked ill, her blood pressure was 110/80 mmHg, with a heart rate of 124 bpm, and a hyperphonic and fixedly-split second cardiac sound. The abdomen was painful and distended, with shift dullness and recent development of an umbilical hernia. She also evidenced peripheral edema, but no other pathologic findings.

Biochemical tests revealed a severe hepatic disease (Table 1). Chest X-rays showed

TABLE 1. Biochemical profile on admission and at the time of enrollment in the liver transplant list

	Admission	Waiting list
Hematocrit (%)	37.6	32
Hemoglobin (g/dl)	12.7	10.5
WBC (/mm ³)	9100	8700
Platelets (/mm ³)	105,000	92,000
BUN (mg/dl)	12	16
Na (mEq/l)	138	131
AST (IU/L)	328	292
ALT (aIU/L)	279	256
Total bilirubin (mg/dl)	3.8	3.9
Direct bilirubin (mg/dl)	1.4	1.6
Albumin (g/dl)	2.4	2.2
INR	2.6	2.1

WBC: White blood cells.

BUN: Blood urea nitrogen.

AST: Aspartate aminotransferase.

ALT: Alanine aminotransferase.

INR: International normalized ratio.

a. Unidad de Hígado y Trasplante Hepático.
Sanatorio de Niños. Rosario, Santa Fe, Argentina.

E-mail address:
Guillermo Costaguta: gcostaguta5@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-25-2020

Accepted: 7-7-2021

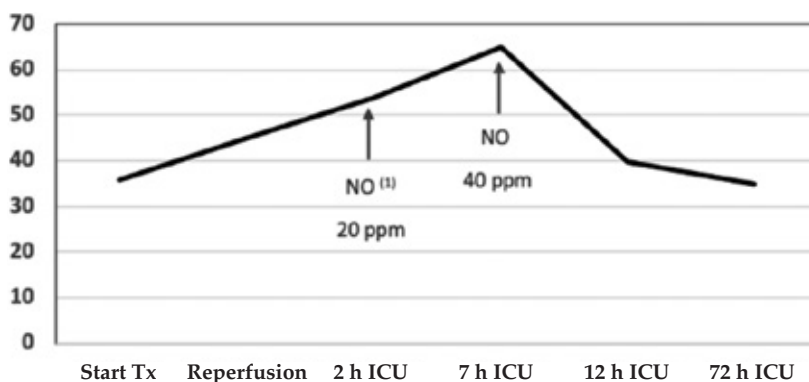
cardiomegaly at the expense of right ventricle with a prominent pulmonary arch and perihilar congestion. At abdominal ultrasound the liver was small and heterogeneous, with normal Doppler signal, and severe ascites. On cardiac ultrasound, moderate right atrioventricular dilation with paradoxical septal motion and mild pericardial effusion was evident. Calculated pulmonary artery systolic pressure (PASP) was 87 mmHg (normal values 18 to 25 mmHg). The abdominal paracentesis yielded 2200 PMN/ml, and *E. coli* was isolated from peritoneal fluid. The patient was treated with cefotaxime, furosemide, spironolactone, and IV albumin. Diagnosis of type 1 autoimmune hepatitis was made based on serum IgG level of 2896 mg/dl and anti-smooth muscle antibodies titer of 1/640. Oral prednisone (40 mg q.d.) was started, with sildenafil 3 mg/kg/d aimed to lower the pulmonary pressure. A new echocardiogram done 15 days after showed good response, with a new PASP calculated on 50 mmHg. A cardiac catheterization was carried-out, revealing a mean pulmonary artery pressure (mPAP) of 36 mmHg (normal values < 25 mmHg), with a pulmonary vascular resistance (PVR) in 573 dyn.sec.cm⁻⁵ (7 uW) (normal values <3 uW), and a wedge pressure of 12 mmHg, consistent with the diagnosis of moderate precapillary pulmonary hypertension (PH).

Despite initial clinical response, the patient decompensated 10 days later with recurrence of sterile ascites needing constant support in the ICU. She was placed on the waiting list with a MELD score of 24 points, and a liver transplantation was done 24 h later with a full deceased donation ABO-identical graft. A

mPAP between 36 and 45 mmHg was recorded through Swan-Ganz catheter during the operative procedure, with good right ventricular function. Two hours after return to ICU, mPAP raised to 54 mmHg (more than 50 % the systemic pressure) not responding to conservative measures. Therefore, inhaled nitric oxide was started at 20 ppm, augmenting to 40 ppm 7 hours later, after mPAP reached a peak of 65 mmHg. During the following hours mPAP values stabilized around 40 mmHg, and nitric oxide withdrawal was achieved after 72 hours with values of mPAP of 35 mmHg (Figure 1). Initial immunosuppression consisted of methylprednisolone and basiliximab, adding tacrolimus at 4th postoperative day. A week later, a brief episode of seizures was treated with anticonvulsants and diagnosed as a posterior reversible encephalopathy syndrome attributed to tacrolimus toxicity which prompted its temporary suspension. At 20th postoperative day the girl was sent home on prednisone (2 mg/kg/d), tacrolimus (trough level of 8 ng/ml), and mycophenolate mofetil (600 mg/m²). Sildenafil was also maintained at 0.5 to 1 mg/kg/d. During the following months, calculated PASP through echocardiography was around 40 and 50 mmHg and the patient was allowed to return to its previous activities with almost no restriction. In an attempt to normalize pulmonary pressures, bosentan was introduced but had to be interrupted because of a rise in liver enzymes (ALT 240 IU/L, AST 198 IU/L), with normalization after its withdrawal.

Over the following years she made an uneventful recovery, finishing school and keeping a normal young adult life. Sildenafil was

FIGURE 1. Mean pulmonary artery pressure values observed during perioperative time in the present case.



⁽¹⁾ NO: Nitric oxide; Tx: transplant; ICU: Intensive Care Unit.

suspended 2 years later after confirming stable normal values of pulmonary pressure through repeated echocardiograms. She is currently off all medication except for daily tacrolimus (trough levels of 3-5 ng/ml), at ten years after transplantation.

DISCUSSION

PoPH is a serious condition in which a pulmonary vasculopathy develops as a consequence of portosystemic shunt of the splanchnic blood either in cirrhotic or non-cirrhotic patients. It begins with a potentially reversible phase of vasoconstriction to a one with arterial remodeling, with intimal proliferation and medial hypertrophy that is probably irreversible. Since appropriate treatment could reverse progression, timely diagnosis is mandatory; otherwise, they are faced with a negative short-term prognosis.⁴

Opportune diagnosis, however, is hampered for two main reasons: first, PoPH is infrequent, with a prevalence of 5 % among adult cirrhotic patients and less than 1 % in children; and second, PoPH can go unnoticed for months to years because its oligosymptomatic nature.⁵ Furthermore, the presence of PoPH does not correlate neither with the severity of the liver disease nor with the degree of portal hypertension.⁶ Therefore, awareness of this entity and methodic screening of patients at risk are obligatory.

PoPH diagnosis relies on the demonstration of pulmonary hypertension in a patient with portosystemic shunt of blood. It can be suspected through Doppler echocardiography with a calculated PASP over 50 mmHg and confirmed with a cardiac catheterization showing a rising mPAP over 25 mmHg, a resistance higher than 3 Woods units (240 Dyn.sec.cm⁻⁵), and a pulmonary wedge pressure lower than 15 mmHg.^{1,4,5} Initial therapeutic approach usually involves vasodilators and endothelin-receptor antagonists, but definitive resolution can only be achieved by removing the cause, which in cirrhotic patients will most likely imply a liver transplantation. However, careful selection of both candidate and opportunity needs to be judiciously weighted.^{7,8}

Formerly considered a contraindication to liver transplantation, a better knowledge of the disease, and the good results reported in isolated cases have turned PoPH into a possible indication for liver transplantation. PoPH can

be classified as mild (25-34 mmHg), moderate (35-44 mmHg) or severe (> 45 mmHg) based on values of mPAP obtained during right heart catheterization.⁵ Patients with good response to vasodilators, with mild or moderate pulmonary hypertension are considered good candidates for liver transplantation and should be placed in the waiting list with special considerations in their MELD/PELD score.^{4,7,9} A preserved right ventricular function measured by transthoracic Doppler ultrasound could contribute in making the decision in difficult cases.¹⁰

Reversal of PoPH with vasodilators and liver transplantation has been reported previously^{11,12}, however, the largest pediatric series consists of only 14 pediatric. In this review, only 9 had cirrhosis and all related to biliary atresia, a very different scenario than post-necrotic cirrhosis as in our case.⁴ Two of those patients died early, leaving only 7 children reported to date with PoPH remission after liver transplantation, and only 3 of them had a follow up of 2 years or more.

Our patient experimented a rapid improvement and favorable outcome after liver transplantation returning to a normal life in a few months after surgery. Two years after transplantation she could be taken off medication (sildenafil) and PASP values remain within normal range.

In summary, our case illustrates a favorable outcome of PoPH associated to post-necrotic cirrhosis with long term remission after ten years of follow-up, highlighting the value of liver transplantation for this indication in carefully selected patients. ■

REFERENCES

- Rodríguez-Roisin R, Krowka M, Hervé P, Fallon M, et al. Pulmonary-Hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004; 24(5):861-80.
- Cartin-Ceba R, Krowka M. Portopulmonary hypertension. In: Lee S, Moreau R, (eds). *Cirrhosis. A practical guide to management*. West Sussex: John Wiley & Sons; 2015. Págs.212-24.
- Swanson K, Krowka M. Pulmonary complications associated with portal hypertension. In Sanyal A, Shah V, (eds). *Portal Hypertension. Pathobiology, evaluation, and treatment*. New Jersey: Humana Press; 2010. Págs.455-68.
- Ecochard-Dugelay E, Lambert V, Schleich J, Duché M, et al. Portopulmonary hypertension in liver disease presenting in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61(3):346-54.
- Lee W, Wong S, Ivy D, Sokol R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in children: recent advances in diagnosis and management. *J Pediatr*. 2018; 196:14-21.e1.
- Raevens S, Colle I. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. In Muriel P (ed). *Liver Pathophysiology: Therapies and Antioxidants*. London: Elsevier; 2017. Págs.517-22.

7. Sokol R. Portopulmonary hypertension: opportunities for precision pediatrics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61(3):268-9.
8. Eriksson C, Gustavsson A, Kronvall T, Tysk C. Hepatotoxicity by bosentan in a patient with portopulmonary hypertension: a case-report and review of the literature. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011; 20(1):77-80.
9. Krowka M, Fallon M, Mulligan D, Gish R. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for portopulmonary hypertension. *Liver Transpl.* 2006; 12(Suppl 3):S114-6.
10. Ramsay M. Portopulmonary hypertension and right heart failure in patients with cirrhosis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010; 23(2):145-50.
11. Laving A, Khanna A, Rubin L, Ing F, et al. Successful liver transplantation in a child with severe portopulmonary hypertension treated with epoprostenol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41(4):466-8.
12. Salgia R, Goodrich N, Simpson H, Merlon R, Sharma P. Outcomes of liver transplantation for porto-pulmonary hypertension in model for end-stage liver disease era. *Dig Dis Sc.* 2014; 59(8):1976-82.

Un caso de hipofosfatasia perinatal grave con una mutación novedosa

Severe perinatal hypophosphatasia case with a novel mutation

Havva Yazici^a , Ebru Canda^a , Sema Kalkan Ucar^a , Mahmut Coker^a 

RESUMEN

La hipofosfatasia es un trastorno hereditario raro causado por mutaciones en el gen *ALPL*. Causa defectos en la mineralización ósea y dental, función respiratoria anormal, convulsiones, hipotonía, dolor óseo y nefrocalcinosis. Las formas clínicas se reconocen según la edad al diagnóstico y la gravedad.

Presentamos el caso de una lactante con fontanela anterior agrandada, bóveda craneal blanda, fracturas, dificultad respiratoria y convulsiones. El análisis bioquímico mostró hipercalcemia, fosfato sérico normal y fosfatasa alcalina sérica baja. La radiografía mostró hipomineralización, fracturas y callos. La concentración plasmática de piridoxal-5'-fosfato era de 762 mg/l (intervalo normal: 5-50) y la concentración de fosfoetanolamina en orina era de 1015 mmol/l (intervalo normal: 15-341). El análisis del gen *ALPL* mostró dos mutaciones heterocigotas compuestas, una de las cuales es novedosa. El diagnóstico y tratamiento tempranos de la hipofosfatasia perinatal podría mejorar los resultados y tener un impacto positivo en la sobrevida.

Palabras clave: hipofosfatasia, gen *ALPL*, asfotasa alfa, tratamiento de reemplazo enzimático.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e21>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e21>

Cómo citar: Yazici H, Canda E, Kalkan Ucar S, Coker M. Un caso de hipofosfatasia perinatal grave con una mutación novedosa. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):e21-e24.

INTRODUCCIÓN

La hipofosfatasia es una enfermedad rara del metabolismo óseo y mineral causada por la baja actividad de la isoenzima tisular inespecífica de la fosfatasa alcalina (TNSALP, por sus siglas en inglés) causada por mutaciones en el gen que codifica la TNSALP.

En 1923, se describió la FA por primera vez. El primer caso de hipofosfatasia se informó en 1948.¹ La hipofosfatasia refleja la actividad defectuosa de la TNSALP. La actividad reducida de la FA sérica es la primera característica bioquímica principal y de fácil detección de la hipofosfatasia. Existen solo unos pocos estudios que informan sobre la incidencia y la prevalencia de la hipofosfatasia. Las formas de aparición temprana (perinatal, infantil) de la hipofosfatasia ocurren en aproximadamente 1 cada 100 000 y 300 000 nacimientos en Canadá y Europa, respectivamente.² El espectro clínico varía notablemente: de muerte neonatal a problemas dentales que se manifiestan con o sin osteopatía en la adultez. Se describen las siguientes formas clínicas, que se clasifican según la edad al momento de aparición de la hipofosfatasia: hipofosfatasia “adulta”, “pediátrica”, “infantil” y “perinatal”. Las manifestaciones clínicas de la hipofosfatasia perinatal *in utero* son similares a otras displasias esqueléticas. Las características clínicas congénitas son cráneo blando, extremidades acortadas, deformidad torácica y muerte fetal. Otros hallazgos clínicos en el período neonatal incluyen apnea, insuficiencia respiratoria, convulsiones dependientes de vitamina B6 y fracturas.¹⁻³

Hasta muy recientemente, la hipofosfatasia perinatal grave era mortal al momento del nacimiento o en los primeros meses de vida. La asfotasa alfa (STRENSIQ®, Alexion Pharmaceuticals, Inc., Boston, MA, EE. UU.) es un tratamiento de reemplazo enzimático recombinante humano óseo que se administra por vía subcutánea. Está aprobada para el tratamiento de los pacientes con hipofosfatasia y mejoró la mineralización ósea, la sobrevida y la sobrevida sin ventilación.^{1,4,5} La hipofosfatasia perinatal debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con deformidades esqueléticas, convulsiones, hipercalcemia y concentración baja de FA. El diagnóstico y tratamiento tempranos de la hipofosfatasia perinatal podría mejorar los resultados y tener un impacto positivo en la sobrevida.

a. Departamento de Metabolismo y Nutrición en Pediatría, Facultad de Medicina de Ege Üniversitesi, Esmirna, Turquía.

Correspondencia: Havva Yazici: havvaya@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-12-2020

Aceptado: 13-7-2021

Esta es la presentación clínica de un caso de hipofosfatasa diagnosticada en el período neonatal.

A PROPÓSITO DE UN CASO

Nació una niña sana de padres no consanguíneos a las 38 semanas de gestación por cesárea. Su peso al nacer fue de 2800 g. En el examen inicial, se observó fontanela anterior agrandada, bóveda craneal blanda, tórax estrecho y en forma de campana y ambos antebrazos arqueados. Presentaba taquipnea, tiraje subcostal y quejidos espiratorios. Requirió presión positiva continua nasal durante cinco días, pero luego no necesitó oxigenoterapia. El día 6 tuvo una convulsión. Se le hizo un electroencefalograma, que detectó un patrón paroxístico y actividad epiléptica multifocal. Recibió tratamiento con fenitoína intravenosa en una dosis de carga de 20 mg/kg y una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg. No tuvo convulsiones los días posteriores.

El hemograma completo fue normal. El análisis bioquímico mostró una concentración sérica baja de FA (10 U/l, normal: > 70). En la *Tabla 1* se presentan los intervalos de referencia de la FA por edad. La concentración sérica de calcio era elevada (13,5 mg/dl; intervalo normal: 9-10,9) y la concentración sérica de fosfato era normal (4,9 mg/dl; intervalo normal: 3,4-5,9). La concentración sérica de 25-hidroxivitamina D3 era normal (96 nmol/l; el valor de corte para la deficiencia de vitamina D3 es <25) y la hormona paratiroidea era baja (3 pg/ml; intervalo normal: 11-67). El cociente calcio/creatinina en la muestra puntual de orina era normal (0,6 mg/mg; normal: < 0,8).

En las radiografías óseas se observaron estructuras óseas radiotransparentes y costillas

delgadas. También se detectaron fracturas del radio y el cúbito y formaciones callosas. La ecografía de cráneo fue normal. Se observó nefrocalcinosis bilateral en la ecografía abdominal a los 14 días de vida. La tomografía del cráneo fue normal.

La concentración plasmática de piridoxal-5'-fosfato (PLP, por su sigla en inglés) y la concentración de fosfoetanolamina (PEA, por su sigla en inglés) en orina eran elevadas: 762 ug/l (normal: 5-50) y 1015 umol/l (normal: 15-341), respectivamente. El diagnóstico presunto era de hipofosfatasa perinatal grave, confirmado por la determinación bioquímica de PLP y PEA. El análisis del gen *ALPL* mostró heterocigosis compuesta en p.R184W (c.550C>T)/p.G288A (c.863G>C).

La paciente recibió tratamiento con asfotasa alfa por vía subcutánea en una dosis de 2 mg/kg por primera vez a los 60 días de vida. El tratamiento continuó tres veces a la semana. Las primeras dos dosis de asfotasa alfa se administraron en el hospital, sin reacción en el lugar de aplicación. Tampoco se observaron otros eventos adversos (hipocalcemia, hiperfosfatemia y calcificación) en nuestra paciente. Se recomendó utilizar alimentación nasogástrica debido a la hipotonicidad de la paciente, pero su familia se rehusó. La paciente recibió el alta a los 64 días de vida. Después de la quinta dosis de asfotasa alfa subcutánea, a los 72 días de vida, los padres hallaron a la niña en su cama; no respondía a los estímulos ni respiraba. La familia acudió al centro de salud más cercano y en el instituto sanitario declararon el fallecimiento de la paciente. No fue posible realizar una autopsia porque la familia no otorgó la autorización legal necesaria. Por lo tanto, no pudimos obtener datos sobre un evento de aspiración, que podría haber causado la muerte en un lactante hipotónico.

DISCUSIÓN

La hipofosfatasa perinatal es la forma más grave de la enfermedad. En nuestra paciente, se detectaron fracturas y callos en los primeros días de vida, lo que indica que la afección comenzó en el período intrauterino. También se observó dificultad respiratoria los primeros días de vida. La hipofosfatasa perinatal está asociada con mortalidad significativa y debe distinguirse de la forma "prenatal benigna", que se refiere a una deformidad esquelética *in utero* o nacimiento *ex utero* que mejora espontáneamente fuera del útero.¹

TABLA 1. Intervalos de referencia de la concentración de fosfatasa alcalina (U/l) por edad^a

Edad	Sexo masculino	Sexo femenino
<1 mes	60	60
1-11 meses	70	70
1-3 años	125	125
4-11 años	150	150
12-13 años	160	110
14-15 años	60	40
≥20 años	40	40

Nuestra paciente requirió asistencia respiratoria durante cinco días. La mortalidad es elevada, entre el 50 % y el 100 % en la hipofosfatasa perinatal, como consecuencia de la insuficiencia respiratoria causada por la hipoplasia pulmonar y los defectos funcionales secundarios a la deformidad del tórax.^{1,4,5,7}

En el caso presentado aquí, las deformidades esqueléticas, una concentración baja de FA, hipercalcemia, una concentración sérica normal de 25-hidroxivitamina D3 y una concentración baja de hormona paratiroidea fueron fuertes indicadores de hipofosfatasa. La concentración elevada de PLP en plasma y de PEA en orina es el rasgo bioquímico característico de este caso. Aunque no se midió en esta paciente, el pirofosfato inorgánico (PPi) es uno de los inhibidores más significativos de la mineralización.

El diagnóstico diferencial incluye raquitismo, síndrome de inatención unilateral, traumatismo no accidental, osteogénesis imperfecta de tipo II, displasia tanatofórica, displasia campomélica y condrodisplasias con defectos en la mineralización ósea.^{1,3,6}

Las convulsiones dependientes de la piridoxina suelen ser un indicador pronóstico fatal. El PLP es una de las formas intracelulares bioactivas significativas de la vitamina B6. Si no es posible desfosforilar el PLP a piridoxal (PL) para que cruce la barrera hematoencefálica, podrían ocurrir convulsiones dependientes de la vitamina B6.^{1,3,5}

En nuestra paciente, fue posible controlar las convulsiones sin necesidad de usar piridoxina.

Puede observarse nefrolitiasis a causa de hipercalcemia o hipercalcúria.^{1,3,4} En nuestra paciente, la ecografía abdominal reveló nefrocalcinosis bilateral. Nuestra paciente también tenía hipercalcemia.

En el análisis del gen *ALPL*, se observó una mutación heterocigota compuesta: p.R184W (c.550C>T)/p.G288A (c.863G>C). La mutación p.R184W (c.550C>T) está asociada experimentalmente con un 0,6 % de la actividad enzimática natural, lo que es pronóstico de un fenotipo grave.^{1,7-9} Hasta donde sabemos, este es el primer informe sobre la mutación p.G288A (c.863G>C). Tal expresividad se explica mayormente por la transmisión autosómica recesiva (AR) frente a la transmisión autosómica dominante (AD) de, al menos, 275 mutaciones dentro del gen *ALPL*, de las cuales, el 74 %

es de sentido erróneo. La herencia AR suele explicar la hipofosfatasa grave, mientras que la herencia tanto AD como AR se relaciona con hipofosfatasa leve.³ Se analizó a los padres mediante secuenciación dirigida y se confirmaron dos variantes en el gen *ALPL*. Las concentraciones de FA de su madre y su padre eran normales: 86 U/l y 73 U/l, respectivamente.

La primera opción terapéutica con medicamentos es el tratamiento de reemplazo enzimático óseo; la asfotasa alfa se ha indicado para el tratamiento de reemplazo enzimático a largo plazo en los pacientes con hipofosfatasa pediátrica para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad.^{1,5,7} El tratamiento de reemplazo enzimático puede mejorar la sobrevida. En 2016, Whyte y col., informaron una mejor sobrevida en los pacientes con hipofosfatasa perinatal e infantil tratados frente a los controles históricos: 95 % frente al 42 % al año de edad y 84 % frente al 27 % a los 5 años de edad, respectivamente.⁴

En los ensayos clínicos, también se informaron la seguridad y la mejoría de la mineralización y la función respiratoria.^{4,5,7}

El evento adverso más frecuente del tratamiento con asfotasa alfa fue la reacción en el lugar de la aplicación de la inyección. Nuestra paciente no presentó reacciones locales. Tampoco se observaron otros eventos adversos, como hipocalcemia, hiperfosfatemia y calcificación ectópica.^{4,5,7}

Se debe incluir la hipofosfatasa congénita en el diagnóstico diferencial en presencia de hallazgos en varios aparatos y sistemas, como deformidad esquelética, fracturas espontáneas, hipotonía, dificultad respiratoria y convulsiones. Se informaron efectos positivos sobre la mineralización ósea a las cuatro semanas de iniciar el tratamiento, y puede observarse una mejoría en la función respiratoria luego de varios meses.^{4,5,7} En nuestra paciente, la duración del tratamiento no fue suficiente para evaluar la respuesta ósea y pulmonar.

Nuevamente, este caso destaca la importancia de iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible tras el nacimiento. Por último, un diagnóstico temprano de la hipofosfatasa perinatal, el reconocimiento prenatal y el inicio del tratamiento de reemplazo enzimático tan pronto como sea posible después del nacimiento podrían mejorar los resultados y tener un impacto positivo en la sobrevida. Asimismo, hasta donde sabemos, la mutación p.G288A establecida en nuestra paciente es una alteración identificada recientemente.

Nota aclaratoria

Los autores declaran que no tienen ninguna relación económica relevante respecto de este artículo.

Alexion Pharmaceuticals Inc. hizo una revisión médica/científica de la presentación del caso como gentileza a pedido de los autores; estos tuvieron la decisión final sobre todo el contenido de esta publicación. ■

REFERENCIAS

1. Whyte MP. Hypophosphatasia: an overview for 2017. *Bone*. 2017; 102:15-25.
2. Vogt M, Girschick H, Schweitzer T, Benoit C, et al. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15(1):212.
3. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone*. 2015; 75:229-39.
4. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(1):334-42.
5. Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, Kikuchi T, et al. Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: results from a Japanese clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 87(1):10-9.
6. Simmons J. Best practices in: recognizing and diagnosing hypophosphatasia. *Clinical Endocrinology News*. 2013. [Fecha de acceso: 6 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.mdedge.com/endocrinology/article/78038/best-practices-recognizing-and-diagnosing-hypophosphatasia>
7. Scott LJ. Asfotase alfa in perinatal/infantile-onset and juvenile-onset hypophosphatasia: a guide to its use in the USA. *BioDrugs*. 2016; 30(1):41-8.
8. Mornet E, Taillandier A, Peyramaure S, Kaper F, et al. Identification of fifteen novel mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) gene in European patients with severe hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet*. 1998; 6(4):308-14.
9. Sağlam H, Erdöl Ş, Dorum S. Clinical and genetic findings of Turkish hypophosphatasia cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017; 9(3):229-36.

Severe perinatal hypophosphatasia case with a novel mutation

Havva Yazici^a , Ebru Canda^a , Sema Kalkan Ucar^a , Mahmut Coker^a 

ABSTRACT

Hypophosphatasia (HPP) is a rare inherited disorder caused by mutations in the *ALPL* gene. Mineralization defect in bones and teeth, abnormal respiratory function, seizures, hypotonia, bone pain, and nephrocalcinosis can be observed. Clinical forms are usually recognized based on age at diagnosis and severity of features.

We present an infant with an enlarged anterior fontanelle, soft calvarium, fractures, respiratory distress, and seizures. Biochemical analysis showed hypercalcemia, normal serum phosphate, and low serum alkaline phosphatase (ALP) levels. X-ray showed hypomineralization, fractures, and callus formations. Plasma pyridoxal 5'-phosphate (PLP) was 762 mg/L (NV : 5-50) and urine phosphoethanolamine (PEA) was 1015 mmol/L (NV : 15-341) and *ALPL* gene analysis showed two compound heterozygous mutations, one of which is a novel one. Early diagnosis and treatment of perinatal HPP may improve outcomes and might have a positive impact on survival.

Key words: hypophosphatasia, *ALPL* gene, asfotase alfa, enzyme replacement therapy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e21>

To cite: Yazici H, Canda E, Kalkan Ucar S, Coker M. Severe perinatal hypophosphatasia case with a novel mutation. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):e21-e24.

INTRODUCTION

Hypophosphatasia (HPP) is a rare disease of the bone and mineral metabolism due to the low activity of the tissue nonspecific isoenzyme of alkaline phosphatase (TNSALP) caused by mutations in the gene encoding TNSALP.

In 1923, ALP was first defined, and the first HPP case report was in 1948.¹ HPP reflects the defective activity of TNSALP. Low serum ALP activity is the primary and easily detectable first biochemical feature of HPP. There are only a few studies that report HPP incidence and prevalence. Early-onset forms (perinatal, infantile) of HPP occur in approximately 1 per 100,000 and 300,000 births in Canada and Europe, respectively.² The clinical spectrum is notably broad: It extends from neonatal death to dental problems manifesting with or without bone disease in adult life. Clinical forms, which are distinguished by the age of onset at HPP presentation, have been described: "adult," "childhood," "infantile," and "perinatal" HPP. The clinical manifestations of perinatal HPP in utero, are similar to other skeletal dysplasias. Caput membranaceum, shortened limbs, chest deformity and stillbirth are clinical features at birth. Apnea, respiratory insufficiency, vitamin B6-dependent seizures, and fractures are other clinical findings in the neonatal period.¹⁻³

Until very recently, severe perinatal HPP was lethal at birth or in the first months of life. Subcutaneous asfotase alfa (STRENSIQ®, Alexion Pharmaceuticals, Inc., Boston, MA, USA) is a bone-targeted human recombinant enzyme replacement therapy. It is approved for treatment in HPP patients and had improved bone mineralization, survival, and ventilation-free survival.^{1,4,5} Perinatal HPP should be considered in the differential diagnosis of patients with skeletal deformities, convulsions, hypercalcemia, and low ALP. Early diagnosis and treatment of perinatal HPP may improve outcomes and might have a positive impact on survival.

This is a clinical report of a case diagnosed with HPP in the newborn period.

CASE

A girl was born to healthy non-consanguineous parents at 38-week gestational age after cesarean delivery. Her birth weight was 2800 g. She had a large anterior fontanelle, soft calvarium, narrow bell-shaped chest, and bowing in both forearms on her first examination. She presented tachypnea, subcostal retractions,

a. Department of Pediatric Metabolism and Nutrition, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey.

E-mail address:

Havva Yazici: havvaya@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 12-9-2020

Accepted: 7-13-2021

and grunting. Nasal continuous positive airway pressure was required for five days. There was no need for oxygen support afterward. On day six, she had a seizure. Serial electroencephalogram tracing was performed. Burst suppression pattern and multifocal epileptic activity were detected. She was treated with intravenous phenytoin at a 20 mg/kg loading dose and a 5 mg/kg maintenance dose. She had no convulsions on the following days.

Her complete blood count was normal. Low serum ALP level (10 U/L, N: > 70) was notable on biochemical investigations. Reference ranges for ALP by age are in Table 1.⁶ Serum calcium was high (13.5, mg/dl; N: 9-10.9), and serum phosphate was normal (4.9 mg/dl; N: 3.4-5.9). Serum 25-hydroxy vitamin D3 was normal (96 nmol/L, the cut-off for vitamin D3 deficiency is < 25) and parathyroid hormone was low (3 pg/ml; N: 11-67). Spot urine calcium/creatinine ratio was normal (0,6 mg/mg; N: < 0,8).

Skeletal radiographs revealed radiolucent bone structures and thin ribs. Fractures of radius and ulna, and callus formations were also detected. Cranial ultrasonography was normal. Bilateral nephrocalcinosis was seen on abdominal ultrasound at the age of 14 days. Cranial tomography was normal.

Plasma pyridoxal 5'-phosphate (PLP) and urine phosphoethanolamine (PEA) levels were high 762 ug/L (N: 5-50) and 1015 umol/L (N: 15-341), respectively. The suspected diagnosis was severe perinatal HPP and was confirmed by biochemical determination of PLP and PEA. *ALPL* gene analysis showed a compound heterozygosis for p.R184W (c.550C>T)/p.G288A (c.863G>C).

TABLE 1. Reference ranges for alkaline phosphatase levels (U/L) by age⁶

Age	Male	Female
< 1 month	60	60
1-11 months	70	70
1-3 years	125	125
4-11 years	150	150
12-13 years	160	110
14-15 years	60	40
≥ 20 years	40	40

Patient was treated with subcutaneous 2 mg/kg/dose asfotase alfa for the first time on the 60th day of life. The treatment continued three times a week. The first two doses of asfotase alfa were administered at the hospital, with no injection site reaction. The other adverse events, hypocalcemia, hyperphosphatemia, and calcification, were not observed in our patient, either. Nasogastric feeding was recommended to the family due to her hypotonicity, but the family refused. She was discharged from the hospital when she was 64 days old. After the 5th dose of subcutaneous asfotase alfa, when she was 72 days old, her parents found her lying in bed unresponsive and not breathing. The family went to the nearby health center, and the health institute declared that the patient had died. The autopsy could not be examined because the family did not give the necessary legal permission for the autopsy. Therefore, we could not obtain data in terms of aspiration, which may cause death in hypotonic infants.

DISCUSSION

Perinatal HPP is the most severe form of the disease. Fractures and calluses were detected in our patient in the first days of her life, indicating that the condition started in the intrauterine period. Respiratory distress was also seen in the first days of life. Perinatal HPP is associated with significant mortality and must be distinguished from "benign prenatal," which refers to skeletal deformity in utero or birth ex utero that improves ex utero spontaneously.¹

Our patient required respiratory support for five days. Mortality is as high as 50 %-100 % in perinatal HPP, consequence of respiratory failure due to hypoplastic lungs and functional defects secondary to deformity of the chest.^{1,4,5,7}

In the presented case, skeletal deformities, low ALP, hypercalcemia, normal serum 25-hydroxy vitamin D3 and low parathyroid hormone strongly suggested HPP. Elevated plasma PLP and elevated urine PEA are the biochemical hallmarks in this case. Although not measured in this patient, inorganic pyrophosphate (PPi) is one of the most significant mineralization inhibitors.⁶

Differential diagnosis includes rickets, neglect, non-accidental trauma, osteogenesis imperfecta type II, thanatophoric dysplasia, campomelic dysplasia, and chondrodysplasias with bone mineralization defects.^{1,3,6}

Pyridoxine-dependent seizures are usually a fatal prognostic indicator. PLP is one of the significant intracellular bioactive forms of vitamin B6. If PLP cannot be dephosphorylated to pyridoxal (PL) to cross the blood-brain barrier, then vitamin B6-dependent seizures may occur.^{1,3,5} We could control the convulsion of our patient without the need for pyridoxine.

Nephrolithiasis can be observed due to hypercalcemia and/or hypercalciuria.^{1,3,4} Bilateral nephrocalcinosis was revealed on abdominal ultrasound. Our patient had hypercalcemia.

ALPL gene analysis revealed a compound heterozygous mutation: p.R184W (c.550C>T)/p.G288A (c.863G>C). The p.R184W (c.550C>T) mutation is experimentally associated with 0.6 % of wild-type enzyme activity, prognosticating a severe phenotype.^{1,7-9} The p.G288A (c.863G>C) mutation has not been previously reported to the best of our knowledge. This expressivity is largely explained by autosomal recessive (AR) vs. autosomal dominant (AD) transmission of at least 275 mutations within *ALPL*, with 74 % being missense. AR inheritance usually explains severe HPP, whereas both AD and AR inheritance is related to mild HPP.³ Parental testing was confirmed for two variants by targeted sequencing of *ALPL*. Her mother's and father's ALP levels were normal, 86 U/L and 73 U/L, respectively.

The first pharmacological therapeutic option is the bone-targeted enzyme-replacement therapy; asfotase alfa has been indicated for long-term enzyme replacement therapy in patients with pediatric-onset hypophosphatasia to treat the bone manifestations of the disease.^{1,5,7} Enzyme replacement therapy can improve survival. In 2016, Whyte et al., reported improved survival in treated perinatal and infantile HPP patients vs. historical controls: 95 % vs. 42 % at age one year and 84 % vs. 27 % at age five years, respectively.⁴ Clinical trials also reported the safety and improvement of mineralization and respiratory function.^{4,5,7}

The most frequent adverse event on asfotase alfa treatment is an injection site reaction. In our patient, there were no local reactions. The other adverse events, such as hypocalcemia, hyperphosphatemia, and ectopic calcification, were not observed in our patient, either.^{4,5,7}

Congenital hypophosphatasia should occur in the differential diagnosis in the presence of multiple system findings such as skeleton deformity, spontaneous fractures, hypotony, respiratory distress, and seizure. The positive effects on bone mineralization have been reported at four weeks after starting treatment, and it may take months to see improvement in respiratory function.^{4,5,7} In our patient, the duration of treatment was insufficient to assess lung and bone response.

Our case again emphasizes the importance of beginning treatment as soon after birth as possible. Finally, earlier diagnosis of perinatal HPP with prenatal recognition and starting ERT as quickly as possible after delivery may improve outcomes and might positively impact survival. In addition, p.G288A change determined in our case is a newly identified alteration, to the best of our knowledge. ■

Disclosure:

The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Alexion Pharmaceuticals Inc. provided a scientific/medical review of the case report as a courtesy upon authors' request; authors had final authority over all content in this publication.

REFERENCES

1. Whyte MP. Hypophosphatasia: an overview for 2017. *Bone*. 2017; 102:15-25.
2. Vogt M, Girschick H, Schweitzer T, Benoit C, et al. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15(1):212.
3. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone*. 2015; 75:229-39.
4. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(1):334-42.
5. Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, Kikuchi T, et al. Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: results from a Japanese clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 87(1):10-9.
6. Simmons J. Best practices in: recognizing and diagnosing hypophosphatasia. *Clinical Endocrinology News*. 2013. [Accessed on: july 6, 2021]. Available in: <https://www.mdedge.com/endocrinology/article/78038/best-practices-recognizing-and-diagnosing-hypophosphatasia>
7. Scott LJ. Asfotase alfa in perinatal/infantile-onset and juvenile-onset hypophosphatasia: a guide to its use in the USA. *BioDrugs*. 2016; 30(1):41-8.

8. Mornet E, Taillandier A, Peyramaure S, Kaper F, et al. Identification of fifteen novel mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) gene in European patients with severe hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet.* 1998; 6(4):308-14.
9. Sağlam H, Erdöl Ş, Dorum S. Clinical and genetic findings of Turkish hypophosphatasia cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017; 9(3):229-36.

Coexistencia infrecuente de la enfermedad de Tay-Sachs, coartación aórtica y reflujo vesicoureteral de grado V

Rare coexistence of Tay-Sachs disease, coarctation of the aorta and grade V vesicoureteral reflux

Murat Ç. Karataş^a , Havva Yazıcı^b , Ayşe E. Bozacı^b , Ebru Canda^b , Ertürk Levent^c ,
Sema K. Uçar^b , Mahmut Çoker^b 

RESUMEN

La enfermedad de Tay-Sachs es una enfermedad metabólica hereditaria neurodegenerativa. Existen cuatro tipos según el inicio de los síntomas clínicos: infantil, infantil de inicio tardío, juvenil y adulto. El tipo infantil tiene el peor pronóstico. Recientemente, se describieron diferentes anomalías que acompañan a los trastornos metabólicos e influyen en el pronóstico.

Presentamos el caso de un lactante con enfermedad de Tay-Sachs junto con coartación aórtica y reflujo vesicoureteral bilateral (RVU) de grado V. Se realizó el seguimiento del paciente en el consultorio externo de Cardiología Pediátrica. En la ecografía abdominal, se observó ectasia pielocalicial, y se detectó reflujo vesicoureteral bilateral de grado V en la cistouretrografía miccional. No se ha informado previamente la coexistencia de estas anomalías. Este caso pone de manifiesto que no se deben subestimar las anomalías del examen neurológico en los pacientes con una cirugía cardíaca reciente, porque podría perderse la oportunidad de diagnosticar enzimopatías congénitas.

Palabras clave: *enzimopatías congénitas, trastorno de depósito lisosomal, gangliosidosis monosialogangliósido 2 (GM2), anomalías congénitas, coartación aórtica.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e25>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e25>

Cómo citar: Karataş MC, Yazıcı H, Bozacı AE, Canda E, et al. Coexistencia infrecuente de la enfermedad de Tay-Sachs, coartación aórtica y reflujo vesicoureteral de grado V. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):e25-e28.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Tay-Sachs (TSD) es una enfermedad metabólica recesiva autosómica con acumulación de gangliósidos GM2 en los lisosomas debido a una deficiencia de la enzima β -hexosaminidasa A (HEXA). Causa neurodegeneración y se clasifica en cuatro tipos clínicos diferentes: infantil, infantil de inicio tardío, juvenil y adulto.¹

El tipo infantil de la enfermedad tiene el peor pronóstico clínico. Los primeros síntomas de este tipo, como debilidad muscular e hipotonía, aparecen en torno a los 4 a 6 meses. La macrocefalia y la respuesta exagerada de sobresalto en la exploración física son signos importantes. Habitualmente, se produce la muerte debido a una neumonía por aspiración antes de los 3 años.² Los tipos de presentación infantil de inicio tardío y juvenil suelen verse entre los 2 y los 10 años. En el tipo adulto, es notable la existencia de psicosis junto con síntomas piramidales y extrapiramidales (disonía, asteatosis, ataxia).^{1,2} En los pacientes cuya anamnesis y exploración física arrojan resultados sospechosos, el diagnóstico de la enfermedad de Tay-Sachs se establece por la actividad anormalmente baja de la enzima HEXA en las pruebas enzimáticas y la identificación de variantes patógenas bialélicas en el gen *HEXA* en las pruebas genéticas moleculares. Hasta el momento, no existe un tratamiento que cure la enfermedad de Tay-Sachs. La enfermedad de Tay-Sachs tiene una frecuencia de 1/320 000 en la población general; en los judíos askenazi, la frecuencia es de 1/3900.³

La frecuencia de las cardiopatías congénitas es aproximadamente del 0,8 % al 1,2 % en los nacidos vivos.⁴ La coartación aórtica (CoAo) es una anomalía obstructiva congénita del lumen aórtico que se observa en el 5 % al 7 % de todas las cardiopatías congénitas y tiene una tasa de mortalidad elevada en los pacientes no diagnosticados.⁵

a. Departamento de Pediatría.

b. División de Metabolismo y Nutrición en Pediatría.

c. División de Cardiología Pediátrica.

Ege Üniversitesi, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:

Murat Ç. Karataş: muratcaglar@karatas@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-12-2020

Aceptado: 29-7-2021

Las enfermedades metabólicas hereditarias traen aparejadas anomalías cardíacas y renales. Por ejemplo, en algunos defectos de oxidación de los ácidos grasos, se observan síntomas de miocardiopatía grave. Los trastornos en el metabolismo de la carnitina, la enfermedad de Pompe, la enfermedad de Fabry, la gangliosidosis GM1, un defecto congénito en la glucosilación y algunas enfermedades mitocondriales son otras enfermedades metabólicas que pueden producir efectos cardíacos. La aciduria glutárica de tipo II puede causar riñones microquísticos. Los pacientes con diagnóstico de galactosemia e intolerancia hereditaria a la fructosa que no cumplen con el tratamiento farmacológico pueden presentar tubulopatía proximal e insuficiencia renal. La tirosinemia de tipo 1 puede producir una tubulopatía, y la cistinosis puede causar disminución de la tasa de filtración glomerular e insuficiencia renal terminal.⁶ Sin embargo, previamente no se han descripto las anomalías

cardíacas y renales relacionadas con la enfermedad de Tay-Sachs.

A PROPÓSITO DE UN CASO

El bebé nació por cesárea en la semana 38 de embarazo, con un peso al nacer de 3340 gramos. La madre era una mujer sana que se había casado con un primo hermano. Se hospitalizó al paciente en la unidad de cuidados intensivos neonatales debido a una dificultad respiratoria que comenzó a los 8 días de vida. Durante el seguimiento, se detectaron taquipnea, un soplo sistólico 3/6 y aumento de la presión arterial en las extremidades superiores en la medición de la presión arterial en las cuatro extremidades. También se identificó un importante estrechamiento de la aorta (gradiente de 50 mmHg) en la ecocardiografía. En la angioTC torácica, se observó una comunicación interauricular (CIA) de tipo *ostium secundum* de 5 mm de diámetro y coartación aórtica distal (Figura 1). Por lo tanto, se operó al paciente a

FIGURA 1. AngioTC torácica. La aorta estaba hipoplásica en la parte distal al cayado aórtico, dando origen a la segunda rama. La aorta ascendente medía 11 mm; el cayado aórtico proximal, 9,1 mm (proyección 4 en 3D); y el segmento hipoplásico distal medía 5 mm de diámetro (proyección 1 en 3D). En la aorta, se observó coartación avanzada distal en el origen de la arteria subclavia izquierda (flecha). El diámetro se observa disminuido a 1,1 mm (proyección 2 en 3D). El diámetro de la aorta descendente era de 7,5 mm (proyección 3 en 3D).



los 24 días de vida. Se extirpó el segmento de la coartación y se realizó una anastomosis término-terminal.

Se realizó el seguimiento del paciente en el consultorio externo de Cardiología Pediátrica. A los 9 meses de edad, se hospitalizó al paciente por retraso mental y motor. En la ecografía, se detectó ectasia pielocalicial (diámetro AP: 6 mm a la derecha, 5 mm a la izquierda), y se halló reflujo vesicoureteral (RVU) bilateral de grado V en la cistouretrografía miccional. Los análisis de micromatriz y FISH (hibridación in situ con fluorescencia), realizados debido a la coartación aórtica y la patología renal concomitante, fueron normales.

El paciente tenía una regresión del desarrollo neuromotor, y se detectó de forma bilateral una mancha roja en la mácula durante el examen visual. En la exploración física, el paciente estaba consciente. Tenía poco control de la cabeza. No podía sentarse sin ayuda, sus movimientos eran lentos y tenía una disminución del tono muscular. Se identificó hiperacusia. Con respecto a las pruebas analíticas, los análisis bioquímicos de la sangre y los análisis de líquido cefalorraquídeo (proteína, glucosa, ácido láctico) fueron normales. En la resonancia magnética (RM) y la resonancia magnética espectroscópica (RME), no se detectaron anomalías significativas. Para la evaluación neurofisiológica, se realizaron una prueba de potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y una electromiografía, cuyos resultados fueron normales. Sin embargo, se observó un defecto de conducción parcial bilateral en los potenciales evocados visuales.

Se evaluó al paciente a través de los antecedentes y los hallazgos de la exploración física por la sospecha de enfermedades neurometabólicas. Se detectaron niveles considerablemente bajos de la enzima HEXA (0,5 nmol/ml/hora en sangre desecada, normal: 7-70). En el análisis molecular, se identificó una mutación homocigótica de c.1361G>A (p.Gly454Asp) en el gen *HEXA*. La mutación se confirmó mediante la secuenciación de Sanger de los padres. Ambos padres eran heterocigóticos.

DISCUSIÓN

El nombre Tay-Sachs surge por el oftalmólogo británico Warren Tay, que definió por primera vez las manchas rojas en la retina (uno de los síntomas de la enfermedad) en 1881, y el neurólogo estadounidense Bernard Sachs, que informó por primera vez los cambios en el

estado celular durante la enfermedad en 1887. La enfermedad es más frecuente en Europa Oriental y en los judíos askenazi.⁷ En los niños con esta enfermedad, los primeros meses de vida son normales; sin embargo, después del sexto mes (aproximadamente), aparecen síntomas y la enfermedad causa pérdida progresiva de la inteligencia, demencia, evitación del contacto visual, respuesta exagerada de sobresalto, hipoacusia, disfagia, pérdida de la visión, manchas rojas en la retina y espasticidad. En el primer año, suelen presentar convulsiones mioclónicas. También es posible que tengan convulsiones focales y generalizadas. La mayoría de los pacientes con la enfermedad de Tay-Sachs mueren antes de los 5 años. Como no se dispone de un tratamiento que pueda curar esta enfermedad, el tratamiento de apoyo es fundamental. Estos tratamientos incluyen una dieta adecuada y métodos que permitan mantener las vías aéreas abiertas.

La enfermedad de Tay-Sachs de inicio tardío, que es un tipo más infrecuente, se presenta cuando el paciente tiene poco más de 20 años con síntomas como dificultad para caminar y trastornos neurológicos progresivos.⁸ En la actualidad, se están investigando nuevos modelos de tratamiento. Se han realizado estudios clínicos sobre la terapia de reducción de sustrato con miglustat y el trasplante de células madre hematopoyéticas. También hay métodos de genoterapia que están en desarrollo.⁹ Se demostró que el uso de la terapia de reducción de sustrato (miglustat) previene la acumulación de gangliósidos GM2 en el cerebro de modelos murinos con la enfermedad de Tay-Sachs.¹⁰ Sin embargo, en algunas presentaciones de casos se informa que el uso de miglustat no detuvo el progreso de la disfunción neurológica.¹¹

La coartación aórtica tiene altas tasas de mortalidad en los pacientes no diagnosticados. Suele ser esporádica y es más frecuente en los hombres. La coartación aórtica se divide en dos grupos: crítica (aproximadamente el 60 % de todos los casos), que muestra síntomas en el transcurso de los primeros dos meses de vida y, si no se trata, causa la muerte, y asintomática, en la que los síntomas, junto con la hipertensión en las extremidades superiores, aparecen en años posteriores. Los pacientes con coartación aórtica tienen un alto riesgo de complicaciones y muerte. Si bien en el 50 % al 70 % de los casos se observa la presencia de una válvula aórtica bicúspide, entre las otras anomalías congénitas

concomitantes se incluyen hipoplasia tubular del cayado aórtico, conducto arterial persistente, comunicación interventricular y comunicación interauricular.^{5,12} En el electrocardiograma, se ven signos de hipertrofia ventricular derecha, contrariamente a las expectativas. Estudios recientes en Escandinavia indicaron que, como mínimo, el 50 % de los recién nacidos con coartación aórtica reciben el alta sin un diagnóstico. Según otro estudio, el 27 % de los pacientes con coartación aórtica fallecieron en un promedio de 17 días sin diagnóstico.¹³ La forma más sencilla de diagnosticar la coartación aórtica es evaluando el pulso femoral de todos los recién nacidos entre el tercer y el séptimo día de vida, lo que permite derivarlos al hospital para realizar más exámenes cuando sea necesario.¹²

Nuestro paciente, que tenía reflujo vesicoureteral de grado V, coartación aórtica y comunicación interauricular de tipo *ostium secundum* identificados en el período neonatal, recibió el diagnóstico genético y enzimático de la enfermedad de Tay-Sachs como resultado de los estudios diagnósticos realizados, además de los hallazgos oftalmológicos y los síntomas neurológicos en el seguimiento.

Se han informado algunos casos de simultaneidad de otras enfermedades y la enfermedad de Tay-Sachs. Acar S. y col., presentaron a dos pacientes con confirmación genética de la enfermedad de Tay-Sachs a quienes, durante el seguimiento, se les detectó pubertad precoz central.¹⁴ Ahmed NR. y col., presentaron un caso de enfermedad de Tay-Sachs infantil con un coloboma coriorretiniano unilateral.¹⁵ Sin embargo, en la revisión de las publicaciones, no se ha descrito previamente la coexistencia de la enfermedad de Tay-Sachs y la coartación aórtica. Aún no se ha aclarado si esta coexistencia es una coincidencia o si el metabolismo de los gangliósidos cumple alguna función. Hacemos hincapié en que no se deben

subestimar las anomalías del examen neurológico en los pacientes con una cirugía cardíaca reciente. De lo contrario, podría perderse la oportunidad de diagnosticar enzimopatías congénitas. ■

REFERENCIAS

1. Pastores GM, Hughes DA. Non-neuronopathic lysosomal storage disorders: disease spectrum and treatments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015; 29(2):173-82.
2. Pastores GM, Maegawa GHB. Clinical neurogenetics: neuropathic lysosomal storage disorders. *Neurol Clin.* 2013; 31(4):1051-71.
3. Lew RM, Burnett L, Proos AL, Delatycki MB. Tay-Sachs disease: current perspectives from Australia. *Appl Clin Genet.* 2015; 8:19-25.
4. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007; 115(2):163-72.
5. Aboulhosn J, Child JS. Left ventricular outflow obstruction: subaortic stenosis, bicuspid aortic valve, supravalvar aortic stenosis, and coarctation of the aorta. *Circulation.* 2006; 114(22):2412-22.
6. Levy PA. Inborn errors of metabolism; part 1 overview. *Pediatr Rev.* 2009; 30(4):131-7.
7. Fernandes JA Filho, Shapiro BE. Tay-sachs disease. *Arch Neurol.* 2004; 61(9):1466-8.
8. Vanier MT, Caillaud C. Disorders of sphingolipid metabolism and neuronal ceroid-lipofuscinoses. En: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases.* Heidelberg: Springer; 2012. Págs.555-77.
9. Solovyeva VV, Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Kitaeva KV, et al. New Approaches to Tay-Sachs Disease Therapy. *Front Physiol.* 2018; 9:1663.
10. Bembi B, Marchetti F, Guerri VI, Ciana G, et al. Substrate reduction therapy in the infantile form of Tay-Sachs disease. *Neurology.* 2006; 66(2):278-80.
11. Maegawa GHB, Banwell BL, Blaser S, Sorge G, et al. Substrate reduction therapy in juvenile GM2 gangliosidosis. *Mol Genet Metab.* 2009; 98(1-2):215-24.
12. Hoffman JI. The challenge in diagnosing coarctation of the aorta. *Cardiovasc J Afr.* 2018; 29(4):252-5.
13. Chang RKR, Gurvitz M, Rodriguez S. Missed diagnosis of critical congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162(10):969-74.
14. Acar S, Arslan N, Paketçi A, Okur TD, et al. Presentation of central precocious puberty in two patients with Tay-Sachs disease. *Hormones (Athens).* 2018; 17(3):415-8.
15. Ahmed NR, Tripathy K, Kumar V, Gogia V. Choroidal coloboma in a case of Tay-Sachs disease. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2014; 2014:760746.

Rare coexistence of Tay-Sachs disease, coarctation of the aorta and grade V vesicoureteral reflux

Murat Ç. Karataş^a , Havva Yazıcı^b , Ayşe E. Bozacı^b , Ebru Canda^b , Ertürk Levent^c ,
Sema K. Uçar^b , Mahmut Çoker^b 

ABSTRACT

Tay-Sachs disease is a neurodegenerative inherited metabolic disease. There are four forms classified by the time of first clinical symptoms: infantile, late infantile, juvenile and adult. Infantile form has the poorest prognosis. Lately, different abnormalities which accompany metabolic disorders and affect the prognosis have been described.

We present an infant with Tay-Sachs disease accompanied by coarctation of the aorta and bilateral grade V vesicoureteral reflux (VUR). The patient was followed up in the outpatient clinic of Pediatric Cardiology. The abdominal ultrasonography showed pelvicalyceal ectasia; bilateral grade V VUR in voiding cystourethrography was found. This coexistence has not been previously reported. This case emphasizes that abnormalities in the neurological examination of cardiac postsurgical patients should not be underestimated because the opportunity to diagnose inborn errors of metabolism could be missed.

Key words: inborn errors of metabolism, lysosomal storage disorder, GM2 gangliosidosis, congenital abnormalities, aortic coarctation.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e25>

To cite: Karataş MC, Yazıcı H, Bozacı AE, Canda E, et al. Rare coexistence of Tay-Sachs disease, coarctation of the aorta and grade V vesicoureteral reflux. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):e25-e28.

INTRODUCTION

Tay-Sachs disease (TSD) is an autosomal recessive metabolic disease with GM2 ganglioside accumulation in lysosomes due to β -hexosaminidase A (HEXA) enzyme deficiency. It causes neurodegeneration and has four different clinical forms: infantile, late infantile, juvenile, and adult.¹

The infantile form has the poorest clinical prognosis. First symptoms of this form, such as muscle weakness and hypotonia, occur around 4-6 months. Macrocephalia and exaggerated startle response in the physical examination are important signs. Death due to aspiration pneumonia usually occurs before the age of three.² Late infantile and juvenile forms are usually seen between the ages of 2-10. In adult form, the existence of psychosis is notable together with pyramidal and extrapyramidal symptoms (dystonia, astetosis, ataxia).^{1,2} In patients with suspicious anamnesis and physical examination, the diagnosis of TSD is established with abnormally low HEXA activity on enzyme testing and identification of biallelic pathogenic variants in *HEXA* gene by molecular genetic testing. So far there is no curative treatment for TSD. TSD is seen at a frequency of 1/320 000 in general population; in Ashkenazi Jews, the frequency is as 1/3900.³

The frequency rate of congenital cardiac diseases is known to be approximately 0,8-1,2 % in live births.⁴ Coarctation of the aorta (CoA) is a congenital, obstructive anomaly of the aortic lumen seen in 5-7 % of all congenital heart diseases and has high mortality rates in undiagnosed patients.⁵

There are cardiac and renal abnormalities that accompany inherited metabolic diseases. For instance, some fatty acid oxidation defects show symptoms as serious cardiomyopathy. Carnitine metabolism disorders, Pompe disease, Fabry disease, GM1 gangliosidosis, congenital glycosylation defect, and some mitochondrial diseases are other metabolic diseases that may have cardiac effects. Glutaric aciduria type II may cause microcystic kidney. In patients who are diagnosed with galactosemia and hereditary fructose intolerance but don't have compliance with medication, proximal tubular dysfunction and renal failure may occur. Tubular dysfunction may occur in tyrosinemia type 1 and decrease in glomerular filtration rate and end-stage renal failure may be seen in cystinosis.⁶ However, cardiac and renal abnormalities accompanying TSD have not been previously described.

a. Department of Pediatrics.

b. Division of Pediatric Metabolism and Nutrition.

c. Division of Pediatric Cardiology.

Ege University, İzmir, Turkey.

E-mail address:

Murat Ç. Karataş: muratcaglarkaratas@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 12-11-2020

Accepted: 7-29-2021

CASE REPORT

The infant was born by C-section from a healthy mother, with a first-degree cousin marriage, in the 38th week of pregnancy; birth weight was 3340 grams. He was admitted to the neonatal intensive care unit due to respiratory distress which started on the 8th postnatal day. During the follow-up, tachypnea, 3/6 systolic murmur, and increase in upper extremity blood pressures was detected in four extremity blood pressure measurements, and significant aortic narrowing (50 mmHg gradient) was identified in the echocardiography. Thorax angio CT showed 5 mm diameter ostium secundum atrial septal defect (ASD) and distal CoA (Figure 1). Therefore, the patient was operated in the 24th day of life. The coarctation segment was excised and end-to-end anastomosis was performed.

The patient was followed up in the outpatient clinic of Pediatric Cardiology. At 9-month-old the patient was admitted with motor and

mental retardation. Pelvicalyceal ectasia (AP diameter: 6 mm on the right, 5 mm on the left) was detected by ultrasonography; bilateral grade V vesicoureteral reflux (VUR) was found in voiding cystourethrography. FISH (fluorescence in situ hybridization) and microarray analyses, performed due to CoA and accompanying renal pathology, were normal.

The patient had neuromotor developmental regression and a “cherry-red spot” was detected bilaterally in the macula in visual examination. In the physical examination, the patient was conscious. His head control was weak. He could not sit without support, movements were slow. His muscle tone was poor. Hyperacusia was identified. In laboratory examinations, blood biochemical analyses, and cerebrospinal fluid analyses (protein, glucose, lactic acid), were normal. In magnetic resonance imaging and spectroscopy (MRI and MRI-S) no significant anomaly was detected. Brainstem evoked

FIGURE 1. Thorax angio CT scanning; the aorta was hypoplastic distal to the arcus aorta gave its second branch; ascending aorta measured as 11 mm; proximal arcus aorta measured as 9,1 mm (3D 4 projection), and distal hypoplastic segment was 5mm diameter (3D 1 projection). In the aorta, advanced coarctation was distal to the origin of the left subclavian artery (arrow). The diameter fell to 1.1 mm (3D 2 projection). Descending aorta diameter was measured as 7.5 mm (3D 3 projection)



response audiometry and electromyography which were performed for neurophysiological evaluation were normal. However, bilateral partial conduction disturbance was observed in visually evoked potential.

The patient was evaluated through his history and physical examination findings for suspicion of neurometabolic diseases. Significantly low HEXA enzyme levels (0.5 nmol/ml in dry blood, normal: 7-70) were detected. In molecular analysis, homozygote c.1361G>A/p.Gly454Asp mutation in *HEXA* gene was identified. The mutation was confirmed by Sanger sequencing from parents. Both of the parents were heterozygous.

DISCUSSION

The name Tay-Sachs was attributed to the British ophthalmologist Warren Tay, who first defined the red spots on the retina, one of the symptoms of the disease, in 1881, and to the American neurologist Bernard Sachs, who first reported the changes in cellular status during the disease in 1887. The disease is more common in East Europe and Ashkenazi Jews.⁷ Children with this disease spend the first months of their lives normally; however, after about the end of the 6th month, symptoms develop and the disease causes progressive intelligence loss, dementia, avoidance of eye contact, exaggerated startle response, loss of hearing, dysphagia, vision loss, the cherry-red spot in the retina, and spasticity. Myoclonic seizures frequently occur in the first year. Focal and generalized seizures may also be observed. TSD patients die mostly before the age of five. In this disease, in which curative treatment is not available, supportive treatment is essential. These treatments include sufficient diet and methods which may keep the airways open.

Late-onset TSD, which is a rarer form, occurs in the early 20s with symptoms such as difficulty in walking and progressing neurological disorders.⁸ Nowadays, new treatment models are being investigated. There are clinical studies on substrate reduction therapy with miglustat and hematopoietic stem cell transplantation. There are also gene therapy methods that are in development.⁹ The use of substrate reduction therapy (miglustat) was shown to prevent the accumulation of GM2 ganglioside in the brain of model mice with TSD.¹⁰ However, there are case reports reporting that the use of miglustat did not stop the progression of neurological dysfunction.¹¹

CoA has high mortality rates in undiagnosed patients. It is usually seen as sporadic and is more common in males. CoA is divided into two groups: critical CoA (approximately 60 % of all coarctations) that shows symptoms within two months postpartum and leads to death if left untreated, and asymptomatic CoA developing symptoms with upper extremity hypertension in later years. Patients with untreated CoA have a high risk of mortality and morbidity. While 50-70 % of the cases have a bicuspid aortic valve, other accompanying congenital abnormalities include tubular hypoplasia of arcus aorta, patent ductus arteriosus, ventricular septal defect and atrial septal defect.^{5,12} The electrocardiogram shows signs of right ventricular hypertrophy, contrary to expectations. Recent studies in Scandinavia have shown that at least 50 % of newborns with CoA are discharged without a diagnosis. Another study showed that 27 % of patients with CoA died within the mean of 17 days without diagnosis.¹³ The easiest way to diagnose CoA is by evaluating the femoral pulses of all newborns between the 3rd and 7th days to refer them to the hospital for further examination when necessary.¹²

Our patient with grade V VUR, CoA, and secundum ASD identified in the neonatal period, was genetically and enzymatically diagnosed with TSD as a result of workups performed with the addition of ophthalmological findings and neurological symptoms in the follow-up.

Some cases which have additional diseases accompanying TSD were reported. Acar S. et al., presented two patients, who were proven to genetically have TSD and who developed central early puberty in the follow-up.¹⁴ Ahmed NR. et. al, presented an infantile TSD case with a one-sided choroid coloboma.¹⁵ However, in the literature review, the coexistence of TSD and CoA has not been described before. Whether this coexistence is coincidental or ganglioside metabolism has a role in this coexistence has not yet been clarified. We emphasize that abnormalities in the neurological examination of cardiac postsurgical patients should not be underestimated. If not, the opportunity to diagnose the inborn errors of metabolism could be missed.

REFERENCES

1. Pastores GM, Hughes DA. Non-neuronopathic lysosomal storage disorders: disease spectrum and treatments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015; 29(2):173-82.
2. Pastores GM, Maegawa GHB. Clinical neurogenetics: neuropathic lysosomal storage disorders. *Neurol Clin.* 2013;

- 31(4):1051-71.
3. Lew RM, Burnett L, Proos AL, Delatycki MB. Tay-Sachs disease: current perspectives from Australia. *Appl Clin Genet*. 2015; 8:19-25.
4. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007; 115(2):163-72.
5. Aboulhosn J, Child JS. Left ventricular outflow obstruction: subaortic stenosis, bicuspid aortic valve, supraaortic stenosis, and coarctation of the aorta. *Circulation*. 2006; 114(22):2412-22.
6. Levy PA. Inborn errors of metabolism; part 1 overview. *Pediatr Rev*. 2009; 30(4):131-7.
7. Fernandes JA Filho, Shapiro BE. Tay-sachs disease. *Arch Neurol*. 2004; 61(9):1466-8.
8. Vanier MT, Caillaud C. Disorders of sphingolipid metabolism and neuronal ceroid-lipofuscinoses. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases*. Heidelberg: Springer; 2012. Págs.555-77.
9. Solovyeva VV, Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Kitaeva KV, et al. New Approaches to Tay-Sachs Disease Therapy. *Front Physiol*. 2018; 9:1663.
10. Bembi B, Marchetti F, Guerici VI, Ciana G, et al. Substrate reduction therapy in the infantile form of Tay-Sachs disease. *Neurology*. 2006; 66(2):278-80.
11. Maegawa GHB, Banwell BL, Blaser S, Sorge G, et al. Substrate reduction therapy in juvenile GM2 gangliosidosis. *Mol Genet Metab*. 2009; 98(1-2):215-24.
12. Hoffman JI. The challenge in diagnosing coarctation of the aorta. *Cardiovasc J Afr*. 2018; 29(4):252-5.
13. Chang RKR, Gurvitz M, Rodriguez S. Missed diagnosis of critical congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162(10):969-74.
14. Acar S, Arslan N, Paketçi A, Okur TD, et al. Presentation of central precocious puberty in two patients with Tay-Sachs disease. *Hormones (Athens)*. 2018; 17(3):415-8.
15. Ahmed NR, Tripathy K, Kumar V, Gogia V. Choroidal coloboma in a case of Tay-Sachs disease. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2014; 2014:760746.

Dificultad respiratoria aguda por ingestión de purpurina en polvo en un niño de 15 meses: una urgencia endoscópica

Acute respiratory distress from ingestion of glitter powder in a 15-month-old child: an endoscopic emergency

Víctor H. Quiroga^a , Adrián Zanetta^a 

RESUMEN

La purpurina es un pigmento en polvo de cobre, que se utiliza con frecuencia en actividades artesanales y manualidades escolares. La ingestión o inhalación de esta sustancia provoca un cuadro de intoxicación por cobre potencialmente fatal en niños. Se describe el caso de un niño de 15 meses con intoxicación por cobre, que se presenta con dificultad respiratoria aguda, alteración del sensorio y anemia hemolítica. El inicio temprano del tratamiento mediante broncoscopia y lavado bronquial con posterior intubación endotraqueal y ventilación mecánica, lograron la remisión completa del cuadro respiratorio sin secuelas. Ante una ingestión y/o inhalación de purpurina, debe indicarse de inmediato la broncoscopia con lavado bronquial, aún en ausencia de síntomas respiratorios.

Palabras clave: envenenamiento, cobre, lavado bronquial, urgencias médicas, endoscopia.

ABSTRACT

Glitter is a powdered copper pigment frequently used in craft and decorative activities especially in schools and kindergartens. Ingestion or inhalation of this substance can cause acute, potentially fatal copper poisoning in children. We describe a case of a 15-month-old child with copper poisoning, presenting with acute respiratory distress, neurological impairment, and hemolytic anemia. Early onset of treatment by bronchoscopy and bronchial lavage with subsequent endotracheal intubation and mechanical ventilation, achieved complete remission of the respiratory symptoms without sequelae. In presence of glitter ingestion or inhalation, bronchoscopy with bronchial lavage should be indicated early even in the absence of respiratory symptoms.

Key words: poisoning, copper, bronchial lavage, emergencies, endoscopic.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e29>

Cómo citar: Quiroga VH, Zanetta A. Dificultad respiratoria aguda por ingestión de purpurina en polvo en un niño de 15 meses: una urgencia endoscópica. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):e29-e33.

a. Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil Victorio Tetamanti, Mar del Plata, Argentina.

Correspondencia:

Víctor H. Quiroga: vhqpolo@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-1-2021

Aceptado: 15-7-2021

INTRODUCCIÓN

La exposición a tóxicos representa el 0,3 % de urgencias hospitalarias en pediatría, de las cuales el 5-10 % son potencialmente fatales. Un 90 % de las intoxicaciones infantiles ocurren en el hogar.^{1,2} La purpurina o “polvo de oro” es un pigmento que se obtiene por la pulverización de bronce (aleación del cobre y estaño). Se aplica a las pinturas para obtener tonos dorados y es muy utilizado en artesanías, maquillajes y manualidades escolares. Su ingestión o inhalación accidental es rara pero potencialmente fatal en niños. Se describe el caso de un niño de 15 meses con intoxicación por purpurina que se presentó con dificultad respiratoria, alteración del sensorio y anemia hemolítica.

CASO CLÍNICO

Un niño de 15 meses es llevado a la consulta por presentar vómitos de material dorado brillante 30 minutos después de haber ingerido purpurina. La madre encontró al niño con la boca llena de polvo, sin presentar tos ni sofocación.

Al ingreso se encontraba en buen estado general, conectado, bien perfundido, con restos de purpurina en la cara, el cuello y el tórax, buena entrada de aire con escasos rales, frecuencia cardíaca (FC) de 130 latidos por minuto, frecuencia respiratoria (FR) de 30 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno (SaO₂) del 93 % con aire ambiente. Se extrajo abundante líquido color dorado mediante lavado gástrico y se administró carbón activado en dosis de 1 g/kg.

Dos horas después, presentaba regular estado general, irritabilidad, palidez generalizada, taquicardia (FC: 160 lpm), taquipnea (FR: 60 rpm), tiraje intercostal, rales crepitantes y sibilancias diseminadas con SaO₂ del 90 % con aire ambiental. No presentaba soplos ni ritmo de galope. El examen neurológico fue normal.

Cuatro horas después ingresó a terapia intensiva por agravamiento rápido con taquicardia y taquipnea en aumento, SaO₂ del 83 %, sensorio alternante, cianosis, tiraje

generalizado, aleteo nasal, mala entrada de aire y fiebre (38 °C). La radiografía torácica demostró aumento de la trama perihiliar inespecífica e infiltrado alveolointersticial paracardiaco derecho, con silueta cardíaca normal (Figura 1).

Laboratorio: pH: 7,17; presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2): 67 mmHg; exceso de bases: -4,3; bicarbonato: 24 mEq/l; presión parcial de oxígeno (PO_2): 120 mmHg; y SaO_2 : 97 % con fracción inspirada de oxígeno (FiO_2): 0,6.

Se indicó oxígeno al 100 %, expansión con cristaloides, aerosol de salbutamol, y dexametasona y cefotaxima por vía intravenosa.

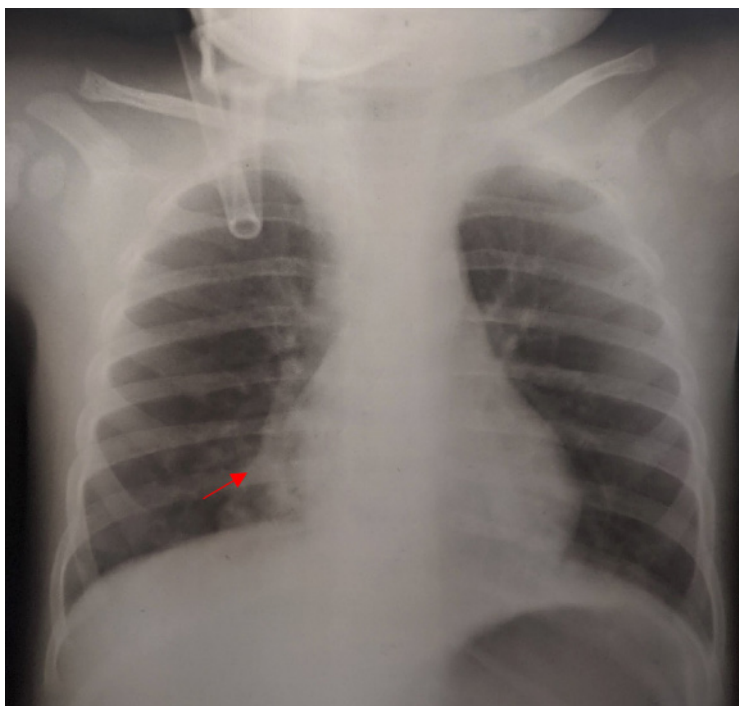
Por sospecha de broncoaspiración, se realizó broncoscopia y lavado bronquial; se observaron mínimas estrías de pigmento dorado en boca, hipofaringe y vestíbulo laríngeo. De manera llamativa, la subglotis, la tráquea y los bronquios principales se hallaron libres de pigmento, la mucosa con coloración normal y abundantes secreciones rosadas y espumosas. Por ser una sustancia potencialmente volátil, se realizaron 4 instilaciones de solución fisiológica de 1 ml/kg cada una para eliminar la purpurina introducida en la vía aérea; se recuperó material mucoso transparente. Se intubó por vía nasotraqueal y se ventiló con presión positiva con presión

inspiratoria pico de 25 cmH₂O y presión positiva al final de la espiración de 10 cmH₂O (FiO_2 : 0,6). La radiografía posintubación mostraba atrapamiento aéreo difuso con infiltrados alveolares bibasales a predominio derecho (Figura 2).

El laboratorio mostró los siguientes resultados: hemoglobina 13,6 g/dl; hematocrito 41 %; recuento leucocitario 18 200/mm³; recuento plaquetario 407 000/mm³; y glucemia 2,72 g/dl. Los valores de hepatograma, fosfatasa alcalina, ionograma, uremia, creatininemia y coagulograma fueron normales. Por inestabilidad hemodinámica, se indicaron inotrópicos y albúmina al 20 % (2 g/kg/dosis).

A las 24 horas estaba compensado hemodinámicamente, con auscultación y gasometría normales. Hematocrito: 24 %; hemoglobina: 7,9 g/dl; bilirrubina total: 20 mg/l (directa: 3 mg/l e indirecta: 17 mg/l). Se realiza transfusión de glóbulos rojos por anemia hemolítica. Dada la franca mejora del cuadro respiratorio, se comienza el destete de la asistencia respiratoria mecánica al tercer día. El valor de la cupremia a las 24 horas del ingreso fue de 32 ug/dl (valor normal: 90 a 190 ug/dl), y el de cupruria fue de 90 ug/dl (normal hasta 50 ug/dl); por este motivo, no se indicó tratamiento

FIGURA 1. Radiografía de tórax al ingreso. Se observa un aumento de la trama perihiliar inespecífica e infiltrado alveolointersticial paracardiaco derecho (flecha), con silueta cardíaca normal



quelante y se extubó en forma exitosa. El séptimo día pasó a la sala general, eupneico sin hipoxemia. Egresó del hospital a los 12 días del ingreso, con

seguimiento clínico, controles de laboratorio y radiografía torácica, manteniéndose asintomático y sin secuelas durante 14 meses.

FIGURA 2. Radiografía de tórax poslavado bronquial. Se observa atrapamiento aéreo difuso con infiltrados alveolares bibasales a predominio derecho (flecha)



FIGURA 3. Foto del envase de purpurina dorada o polvo de oro tal como está a la venta en páginas de internet. A la derecha, se muestra el envase que proporcionó la familia sin contenido, con mínimas partículas a la izquierda del envase sobre el papel blanco y el envase vacío con las letras borrosas



DISCUSIÓN

El cobre es un micronutriente antioxidante esencial para la eritropoyesis y el metabolismo del hierro presente en órganos como hígado, cerebro, riñones y corazón. Participa en el sistema inmune, previene el daño celular por radicales libres, e interviene en la cadena respiratoria mitocondrial y en la síntesis de colágeno, elastina, melanina, tiroxina y mielina.

No obstante, el cobre es altamente tóxico y en su estado oxidado (Cu^{2+}) produce radicales libres, provocando daño oxidativo.

La intoxicación por purpurina tanto por ingestión como por inhalación es infrecuente y, en consecuencia, hay escasos reportes en la literatura. En niños expuestos, la sintomatología está determinada por la toxicidad ocasionada por su contenido en cobre.³

Dado que la excreción fecal y biliar representa el 80 % de la excreción del cobre ingerido, la intoxicación sistémica después de la ingestión es poco frecuente. Un 18 % es absorbido y transportado por sangre hacia el hígado, donde se almacena, y un 2-4 % se excreta por orina.^{3,4}

Las manifestaciones clínicas gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos de color verdoso característico, dolor abdominal, diarrea y hepatitis tóxica con necrosis centrolobulillar. A nivel renal causa oliguria, hematuria, cilindruria y puede llevar a necrosis tubular aguda. Otras manifestaciones incluyen anemia hemolítica en las primeras 24 horas, taquicardia, hipotensión, metahemoglobinemia, rabdomiólisis, edema pulmonar, convulsiones, coma, falla multisistémica y muerte.⁵

La intoxicación aguda por inhalación de polvos o vapores de cobre causa irritación del tracto respiratorio superior con odinofagia, tos irritativa y sinusitis. También puede comprometer el tracto respiratorio inferior causando una neumonitis química, según el tamaño de la partícula inhalada, que oscila de 3 a 70 micras en el caso de la purpurina.

En adultos con exposición laboral al cobre se ha descrito la inhalación crónica de humos o vapores industriales provocando fiebre y síntomas respiratorios con posterior fibrosis pulmonar y/o cáncer de pulmón.⁶

En la inhalación de purpurina puede ocurrir ingestión escasa de partículas con irritación gastrointestinal y posterior absorción sistémica. La presencia de vómitos y dolor abdominal traduce el pasaje de cobre al tracto digestivo y la elevación de la cupremia evidencia el pasaje de

cobre a través de la mucosa gastrointestinal y de la barrera alveolocapilar. También puede causar falla hepática y/o renal por esta vía.

Gosselin y cols., reportan un caso de intoxicación fatal por polvo de oro en un niño de dos años, que presentó fiebre, síntomas digestivos, daño renal y neumonitis grave en la necropsia.⁷

El paciente aquí presentado comenzó con vómitos, alteración del sensorio y dificultad respiratoria aguda por neumonitis y/o edema pulmonar, y finalmente anemia hemolítica. Su principal vía de ingreso fue la ingestión, aunque no se descarta el ingreso de partículas por inhalación, dado que presentó un cuadro respiratorio progresivo.

Es escasa la literatura sobre inhalación de polvo de oro; sin embargo, se reportó aspiración de polvo o talco en lactantes, con enfermedad pulmonar rápidamente progresiva con mortalidad del 23 %.⁸⁻¹²

Suele haber un período de latencia de varias horas entre la inhalación y el comienzo de la dificultad respiratoria por bronquiolitis, edema pulmonar, atelectasia y enfisema compensatorio.

Las manifestaciones respiratorias del paciente del caso clínico, su rápida progresión, los cambios radiológicos y la presencia de secreciones espumosas en la broncoscopia sugestivos de edema pulmonar, son semejantes a las descritas en la inhalación de otros tipos de polvo.

En niños con dificultad respiratoria, el tratamiento debe incluir hidratación parenteral, corticoides y broncodilatadores. Alexander y cols. informan un mejor pronóstico con intubación inmediata y lavado bronquial, incluso en ausencia de síntomas respiratorios.¹²

El uso de quelantes en intoxicación aguda por cobre se recomienda en pacientes sintomáticos ante compromiso sistémico. En pacientes asintomáticos, es necesaria la confirmación de laboratorio antes de instituir el tratamiento. Se debe controlar los niveles de cobre en sangre, hemograma, medio interno, radiografía torácica, función hepática y renal en todos los pacientes.³

Aunque en el caso presentado la broncoscopia rígida fue negativa para purpurina en la vía aérea central y no se analizó el líquido del lavado bronquial, es probable que algunas partículas hayan ingresado en los alveolos por inhalación.

Aunque la casuística es escasa, este tipo de intoxicación constituye una indicación de lavado bronquial broncoscópico de urgencia en niños, aun en ausencia de síntomas respiratorios, para

reducir el ingreso del tóxico a nivel pulmonar.

Si bien este procedimiento no se realiza habitualmente en la mayoría de los centros de atención, porque el aprendizaje de esta técnica requiere formación de posgrado y entrenamiento específico en un centro de referencia, se destaca su importancia como terapia coadyuvante de la intoxicación por purpurina.

Desde el año 2014 existen leyes provinciales que prohíben la venta de purpurina a menores de edad y su uso o manipulación en establecimientos educativos; aun así, es necesario generalizar su aplicación en todo el país por sus efectos letales en los niños.¹³⁻¹⁵ Es imprescindible la educación de los adultos para mantener la sustancia lejos del alcance de los niños. ■

REFERENCIAS

- Martínez Sánchez L, Mintegi Raso S. Intoxicaciones. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2020; 1:321-38.
- Mintegi Raso S, Azkunaga Santibañez B, Bizcarra Azurmendi I, del Arco León L. Epidemiología de las intoxicaciones en pediatría. En: Mintegi Raso S, Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. *Manual de intoxicaciones en Pediatría*. 3ra. ed. Madrid: Ergon; 2012. Págs.3-8.
- Pascale A, Bello O, Fernández S, Dell'Acqua C. Exposición accidental a polvo de oro. *Arch Pediatr Urug*. 2003;74(2):119-22.
- Donoso A, Cruces P, Camacho J, Rios JC, et al. Acute respiratory distress syndrome resulting from inhalation. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007; 45(6):714-6.
- Tsao HS, Allister L, Chiba T, Barkley J, Goldman RH. A case report of cake frosting as a source of copper toxicity in a pediatric patient. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020; 4(3):384-8.
- Cabrera-Marutz CD, Velásquez-Alcalá S, Vrhovac-Biljesko, J. Enfermedades profesionales en la industria del cobre: extracción, manufactura y reciclaje. *Med Segur Trab*. 2014; 60(237):756-78.
- Gosselin R, Smith R, Hodge H. Gold powder. In: *Clinical Toxicology of Commercial Products*. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1984. Pág.140.
- Pfenninger J, D'Apuzzo V. Powder aspiration in children. Report of two cases. *Arch Dis Child*. 1977; 52(2):157-9.
- Dekel Y, Rath-Wolfson L, Rudniki C, Koren R. Talc inhalation is a life-threatening condition. *Pathol Oncol Res*. 2004; 10(4):231-3.
- Motomatsu K, Adachi H, Uno T. Two infant deaths after inhaling baby powder. *Chest*. 1979; 75(4):448-50.
- Pairaudeau PW, Wilson RG, Hall MA, Milne M. Inhalation of baby powder: an unappreciated hazard. *BMJ*. 1991; 302(6786):1200-1.
- Alexander CP, Gordon T, Sridhar G, Raghupathy P. Massive powder aspiration in a toddler. *Indian Pediatr*. 2005; 42(3):288-90.
- Ley 7.158. Prohibición en establecimientos escolares de uso del producto Purpurina. Santiago del Estero, Argentina. 11 de noviembre de 2014.
- Ley 10.354. Prohibición de uso de la purpurina y de la brillantina, en el ciclo inicial, primario y secundario de las escuelas públicas y privadas de la Provincia. Paraná, Entre Ríos, Argentina. 26 de marzo de 2015.
- Ley 8.776. Prohibición del uso de purpurina, brillantina o su similar, en todos los establecimientos educativos. Tucumán, Argentina. 29 de abril de 2015.

Xantomas tuberosos en un paciente pediátrico: la clave en el diagnóstico precoz de una patología grave y poco frecuente

Tuberous xanthomas in a pediatric patient: a clue to the early diagnosis of a severe and infrequent disease

Loreto Heredia^a , Javier Arellano^{a,b} , Yamile Corredoira^{c,d} 

RESUMEN

Los xantomas cutáneos reflejan el depósito de lípidos en la piel y pueden ser la única manifestación temprana de dislipidemias de inicio en la infancia. Las características y distribución de los xantomas orientan a la patología de base; los xantomas tuberosos tienen una fuerte asociación con la hipercolesterolemia homocigota familiar, una patología muy infrecuente. Su detección temprana otorga una ventana terapéutica para prevenir la aterosclerosis acelerada y la mortalidad. Se presenta el caso de una paciente que comenzó a los dos años con xantomas tuberosos, que fueron la clave diagnóstica para identificar la hipercolesterolemia homocigota familiar subyacente.

Palabras clave: xantomas; hipercolesterolemia familiar.

ABSTRACT

Cutaneous xanthomas reflect lipid deposition on the skin and may be the only early manifestation of a childhood-onset dyslipidemia. Characteristics and distribution of the xanthomas signalize the underlying pathology, tuberous xanthomas being strongly associated with homozygous familial hypercholesterolaemia, an extremely rare condition. Its early detection provides a therapeutic window to prevent accelerated atherosclerosis and mortality. We present the case of a patient who started at two years with tuberous xanthomas, which were the diagnostic clue to identify the underlying homozygous familial hypercholesterolaemia.

Key words: xanthomas; familial hypercholesterolemia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e34>

Cómo citar: Heredia L, Arellano J, Corredoira Y. Xantomas tuberosos en un paciente pediátrico: la clave en el diagnóstico precoz de una patología grave y poco frecuente. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):e34-e38.

- a. Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- b. Servicio de Dermatología, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile.
- c. Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago.
- d. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

Correspondencia:

Javier Arellano: javierarlo@uchile.cl

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-1-2021

Aceptado: 16-7-2021

INTRODUCCIÓN

Los xantomas son depósitos localizados de lípidos que se pueden manifestar a nivel cutáneo como pápulas, placas o nódulos de color amarillo-anaranjados. Pueden ser idiopáticos o ser manifestación de dislipidemias primarias o secundarias. El tipo de xantomas también otorga una clave para el diagnóstico de la anormalidad subyacente.¹ La presencia de xantomas tuberosos, especialmente en los niños, tiene una fuerte asociación con la hipercolesterolemia homocigota familiar (HHF);^{1,2} esto permite orientar hacia el diagnóstico precoz e iniciar un tratamiento que evite la aterosclerosis acelerada y los eventos cardiovasculares tempranos, que, sin tratamiento, podrían ocurrir en la infancia.²

Se presenta el caso de una paciente que inició a los dos años con xantomas tuberosos que llevaron al diagnóstico de una HHF.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de cuatro años de edad, sin antecedentes mórbidos, hija de padres no consanguíneos. Fue evaluada en atención primaria por lesiones de dos años de evolución, de aparición progresiva en rodillas, muñecas y región interglútea, asintomáticas y diagnosticadas inicialmente como verrugas vulgares. Se le realizó extirpación por electrocirugía. Luego del procedimiento, evolucionó con placas induradas persistentes cubiertas por costras (*Figura 1*), que curaron con recidiva de las lesiones, por lo que fue derivada a dermatología.

Al momento de la evaluación en el servicio se observaban múltiples nódulos amarillos, de consistencia firme, superficie lisa y confluentes en ambas rodillas, muñecas y región interglútea. Además, se observó un nódulo único de similares características en el quinto espacio interdigital de la mano derecha (*Figura 1*). El examen histológico reveló un infiltrado inflamatorio leve, células espumosas, células multinucleadas de Touton, fibroblastos aumentados y depósito de colágeno. Compromiso hipodérmico por células espumosas

en la dermis (*Figura 2*), lo que confirmó el diagnóstico de xantomas tuberosos.

Se solicitó un perfil lipídico, en el que se destacaron valores de colesterol total de 849 mg/dl, LDL de 770 mg/dl, HDL de 39 mg/dl y triglicéridos de 198 mg/dl; el perfil hepático, el perfil renal y la glucemia resultaron normales. Ambos padres tenían historia de hipercolesterolemia en tratamiento. Sus dos

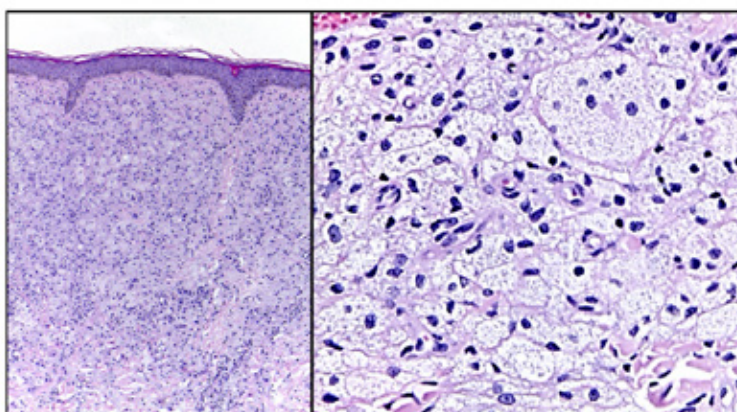
hermanas mayores, de 9 y 13 años, no presentaban lesiones cutáneas y se estudiaron con perfil lipídico, que estaba dentro de valores normales. Se realizó estudio genético a la paciente, en el que se confirmó una mutación homocigota del gen del receptor de LDL. El estudio cardiovascular resultó normal.

Se indicaron pautas para el estilo de vida, con modificaciones en la dieta y actividad física. Se

FIGURA 1. Lesiones cutáneas en la paciente presentada. A: lesión luego de la electrocirugía; se observan placas induradas, cubiertas por costras, en ambas rodillas. B: xantoma interglúteo. C: xantoma interdigital. D: xantomas tuberosos en ambas rodillas



FIGURA 2. Imágenes histológicas de un xantoma de la rodilla. Se observa un infiltrado inflamatorio leve, células espumosas, células multinucleadas de Touton, fibroblastos aumentados y depósito de colágeno en la dermis. En la hipodermis también se observa la presencia de células espumosas



indicó tratamiento farmacológico por vía oral con ezetimiba (5 mg) asociado a atorvastatina (5 mg). Debido a la falta de respuesta, se aumentó la dosis hasta ezetimiba 10 mg y atorvastatina 20 mg. La paciente no ha regresado a controles a dermatología, pero en el control con endocrinología se constató una mejora parcial del perfil lipídico con manejo intensivo de la dieta y administración de los fármacos a dosis máximas.

DISCUSIÓN

Los xantomas cutáneos son una manifestación de depósito de lípidos en la dermis y se presentan como pápulas, placas o nódulos firmes de color amarillo anaranjado. La histología revela la presencia de células espumosas, que corresponden a macrófagos que han fagocitado los lípidos depositados en los tejidos. La mayoría de los xantomas cutáneos aparecen en la edad adulta, excepto en un número acotado de patologías de inicio en la infancia, de las cuales la más frecuente es la HHH, que corresponde al caso clínico presentado.^{1,3,4} La morfología y la localización anatómica de los xantomas orienta el trastorno subyacente (Tabla 1).

En la paciente aquí presentada, las manifestaciones cutáneas fueron xantomas tuberosos y xantomas intertriginosos de aparición

en la infancia temprana, cuadro clínico que por sí solo sugería el diagnóstico de HHH. Se destaca la ausencia de xantomas tendinosos que se describen con frecuencia en estos pacientes.⁵

La hipercolesterolemia familiar es una patología de herencia autosómica dominante, con mutaciones en el gen que codifica al receptor de LDL (LDLR). Para su forma heterocigota, se estima una prevalencia de 1/500 personas, se manifiesta en la edad adulta con alteraciones en el perfil lipídico o enfermedad coronaria prematura, y responde a la terapia con estatinas.^{6,7} La forma homocigota es muy infrecuente, con una prevalencia estimada de 1/1 000 000 personas; presenta manifestaciones desde la infancia temprana⁷ con niveles de colesterol en sangre mayores de 500 mg/dl y aterosclerosis prematura y progresiva. Estos cuadros requieren una intervención precoz para prevenir sus complicaciones.⁸ Sin tratamiento, se espera que los pacientes desarrollen aterosclerosis antes de los 20 años, y la expectativa de vida es menor a 30 años.⁸

Las manifestaciones cutáneas de la HHH son la clave clínica para llegar al diagnóstico precoz. Estas incluyen los xantomas cutáneos, xantomas tuberosos y los xantomas tendinosos, estos dos últimos con una fuerte asociación

TABLA 1. Tipo de xantomas y trastornos subyacentes^{1,3-6}

Tipo de lesión	Descripción clínica	Trastornos subyacentes
Xantomas eruptivos	Pápulas amarillentas, frecuentemente con halo eritematoso, de 1 a 5 mm, que aparecen de forma súbita y se agrupan en las superficies extensoras de las extremidades y en glúteos. Presentan fenómeno de Koebner.	Hipertrigliceridemia primaria o secundaria.
Xantomas tuberosos	Nódulos firmes, de superficie lisa, que se localizan en las superficies extensoras de los codos, rodillas, nudillos y glúteos.	Hipercolesterolemia, en particular la forma homocigota familiar.
Xantomas tendíneos	Nódulos subcutáneos firmes, con piel suprayacente normal, que se encuentran en la fascia, ligamentos, tendón de Aquiles y tendones extensores de manos, codos y rodillas.	Disbetalipoproteinemia de tipo III. Sitosterolemia. Xantomatosis cerebrotendinosa.
Xantomas planos	Pápulas o placas planas, de color amarillo anaranjadas.	
Xantelasmas palpebrales	Xantomas planos en los párpados y el ángulo interno del ojo.	Dislipidemias (50 %) o pacientes sanos (50 %).
Xantomas estriados palmares	Xantomas planos de los surcos palmares.	Disbetalipoproteinemia de tipo III.
Xantomas intertriginosos	Xantomas planos, con superficie en "empedrado", en membranas interdigitales de las manos y zonas intertriginosas.	Hipercolesterolemia homocigota familiar.
Otras localizaciones	Xantomas planos generalizados, en manos y pies, cuello, tronco superior, pliegues de flexión y periorbitarios.	Colestasia y gammapatía monoclonal.

con la HHF cuando inician en la infancia.⁸ Los xantomas interdigitales en la infancia serían patognomónicos de esta condición.^{1,9} La presencia de arco corneal junto a estos hallazgos refuerza el diagnóstico clínico; no estaba presente en la paciente ni en sus padres.⁸ Estas manifestaciones cutáneas pueden revertir de manera lenta al corregir los niveles de colesterol en sangre, pero muchas veces requieren extirpación quirúrgica.³ El diagnóstico se confirma con el estudio genético; si este no estuviera disponible o si el caso plantea dudas, el diagnóstico puede apoyarse en el cuadro clínico, la historia familiar y el laboratorio (Tabla 2).

Tal como se describe, en el caso presentado las manifestaciones cutáneas llevaron al diagnóstico; sin embargo, llama la atención el transcurso de dos años desde el inicio de los síntomas y el manejo inicial como verrugas, que en parte puede deberse a la baja frecuencia con que se observan xantomas en la edad pediátrica. El diagnóstico se confirmó con el estudio genético, en un contexto en que la clínica, la historia familiar y el colesterol total y LDL muy elevados ya sugerían fuertemente el diagnóstico.

Con base en las últimas guías publicadas, el tratamiento de la HHF debe ser instaurado de manera precoz y su objetivo es reducir los niveles de colesterol LDL, idealmente a valores menores de < 135 mg/dl, para evitar la ateromatosis y el daño cardíaco irreversible.¹⁰ A todos los pacientes se les debe indicar modificaciones en el estilo de vida, con dieta rica en frutas, vegetales y granos enteros, baja en grasas saturadas y colesterol, asociada a la actividad física.⁸

El manejo farmacológico clásico se basa en estatinas asociadas a ezetimibe. Esta combinación suele no ser suficiente, y es ineficaz si no hay actividad residual del LDLR. Se sugiere un ensayo terapéutico, con las dosis máximas toleradas de estos fármacos, para evaluar la respuesta.

La aféresis de lipoproteínas es un tratamiento

adyuvante seguro, que logra la eliminación física de las LDL, las VLDL y otras lipoproteínas. Tiene una respuesta rápida y efectiva, pero es de alto costo y puede no ser suficiente para prevenir la ateromatosis prematura. Se recomienda considerarlo de manera temprana en pacientes con HHF,^{8,10} y fue una alternativa en la paciente presentada, dada la refractariedad al manejo inicial.

Otra alternativa terapéutica es el trasplante de hígado, que al reemplazar el LDLR disfuncional, normaliza el colesterol. Aun no se sabe si esto es mejor que la combinación de fármacos con aféresis de lipoproteínas.¹⁰

Existen tres nuevos medicamentos que han demostrado ser eficaces y han sido aprobados por la FDA para la HHF en población adulta. El lomitapide es un inhibidor oral de la proteína de transferencia de triglicéridos liposomales. En niños no se ha establecido la seguridad y eficacia, pero una serie de casos mostró buenos resultados desde los cuatro años.¹¹ El mipomersen inhibe la transcripción del gen que codifica la apolipoproteína b, y tampoco se ha establecido seguridad y eficacia en niños. Sin embargo, un ensayo clínico mostró su eficacia en la población pediátrica, con una tolerancia relativamente mala, al igual que en los adultos.¹² Tanto el lomitapide como el mipomersen tienen como efecto adverso el aumento de las transaminasas y la esteatosis hepática.^{10,13} El tercer fármaco es el evolocumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la PCSK9, una proteasa que degrada el LDLR. Hay datos que avalarían su seguridad y eficacia en niños desde el año de vida.¹⁴

Por último, es importante el consejo genético para diagnosticar la variante heterocigota en otros familiares y considerar el riesgo en la descendencia.⁸

En el caso presentado se inició tratamiento con el esquema clásico recomendado; sin embargo, a los cuatro meses no se observó mejoría en el perfil

TABLA 2. Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia homocigota familiar⁸

1. Confirmación genética de dos alelos mutantes en el locus genético *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *LDLRAP1*
2. Colesterol LDL >500 mg/dl (sin tratamiento) o colesterol LDL >300mg/dl* (con tratamiento), junto con alguno de los siguientes:
 - Xantomas tendinosos o cutáneos antes de los 10 años.
 - Niveles elevados de colesterol LDL (sin tratamiento), consistentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, en ambos padres.

Nota: para el diagnóstico deben cumplirse algunos de los dos criterios.

* Los niveles son de referencia, pero pueden ser más bajos, especialmente en niños o en pacientes recibiendo tratamiento, y no excluyen la patología.

lipídico. Esto plantea la necesidad de considerar como opciones la aféresis, los fármacos nuevos y el trasplante hepático, dadas las implicancias en morbilidad y mortalidad que tiene en la paciente.

Este caso resalta la importancia del conocimiento y la pesquisa oportuna de los xantomas tuberosos como primera manifestación de la HHF. Los primeros en detectar sus manifestaciones clínicas serán los médicos de atención primaria, los pediatras y los dermatólogos, por lo que resulta esencial el reconocimiento, la derivación oportuna y el manejo multidisciplinario para prevenir la aterosclerosis acelerada y la muerte precoz en el paciente y en sus familiares. ■

REFERENCIAS

1. Cruz PD, East C, Bergstresser PR. Dermal, subcutaneous, and tendon xanthomas: diagnostic markers for specific lipoprotein disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 19(1 Pt 1):95-111.
2. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012; 223(2):262-8.
3. Sacchi A, Olivares L, Leiro V. Xantomatosis y dislipoproteinemias. *Dermatol Argent*. 2013; 19(3):174-82.
4. Trent W. Xantomas. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L (eds). *Dermatology*. 4th ed. China: Elsevier; 2018. Pág. 1643.
5. Zak A, Zeman M, Slaby A, Vecka M. Xanthomas: clinical and pathophysiological relations. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014; 158(2):181-8.
6. Bansal M, Manchanda K, Pandey SS. Familial type IIa hyperlipoproteinemia presenting with different types of xanthomas. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2014; 15(1):39-41.
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34(45):3478-90a.
8. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014; 35(32):2146-57.
9. Sethuraman G, Thappa DM, Karthikeyan K. Intertriginous xanthomas-a marker of homozygous familial hypercholesterolemia. *Indian Pediatr*. 2000; 37(3):338.
10. France M. Homozygous familial hypercholesterolaemia: update on management. *Paediatr Int Child Health*. 2016; 36(4):243-7.
11. Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, Ariceta G, et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Adv Ther*. 2019; 36(7):1786-811.
12. Raal FJ, Braamskamp M, Selvey S, Sensinger C, Kastelein J. Pediatric experience with mipomersen as adjunctive therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2016; 10(4):860-9.
13. Reiner Z. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25(10):1095-7.
14. Campo R. Estudios clínicos con inhibidores de la PCSK9. *Rev Colomb Cardiol*. 2017; 24(2):13-8.

Mutación heterocigota, autosómica recesiva del gen *RARS2* en una paciente colombiana de padres no consanguíneos

*Autosomal recessive heterozygote mutation of the *RARS2* gene in a colombian patient with non- consanguineous parents*

Joanna L. Bendeck^a , Ives Villamizar^b, Carolina Prieto^a , Luis G. Celis^a 

RESUMEN

Las nuevas metodologías de secuenciación masiva han permitido caracterizar e identificar variantes genéticas asociadas a diferentes patologías. En este trabajo se presenta el caso de una paciente con una mutación del gen *RARS2* que codifica la enzima arginino-ARNt ligasa para la codificación de proteínas. Esta alteración genética se manifiesta en hipoplasia pontocerebelosa tipo 6, con una prevalencia de <1 / 1 000 000, caracterizada por un cerebelo y un puente de menor tamaño asociados a un retraso grave en el neurodesarrollo. El análisis de caso permite un mejor conocimiento de enfermedades de origen genético, específicamente, de aquellas con patrones de herencia autosómicos recesivos de padres no consanguíneos. Su estudio sobre todo en lo relacionado con el ámbito familiar y socioeconómico, y su base genética, ayuda a una mejor calidad de vida de los pacientes y su familia.

Palabras clave: gen *RARS2*, arginino-ARNt ligasa, atrofias olivopontocerebelosas, herencia, genética.

ABSTRACT

The latest method of next-generation sequencing has allowed the characterization and identification of genetic variants associated to diverse pathologies. In this article, we present the case of female patient with a mutation of the *RARS2* gene that encodes the enzyme for arginyl tRNA synthetase for coding of proteins. This genetic alteration manifests in pontocerebellar hypoplasia type 6, with a prevalence of <1 / 1,000,000, characterized by a cerebellum and pons that are smaller in size and are associated with severe neurodevelopmental delay. The analysis of the case of this patient provides better knowledge of diseases of genetic origin; specifically, regarding genetic diseases of autosomal recessive patterns of inheritance from non-consanguineous parents. The impact of these studies; specially within the family, social, economic and genetic aspects helps provide a better quality of life for these patients and their family.

Keywords: *RARS2* gene, arginine-tRNA ligase, olivopontocerebellar atrophies, heredity, genetics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e39>

Cómo citar: Bendeck JL, Villamizar I, Prieto C, Celis LG. Mutación heterocigota, autosómica recesiva del gen *RARS2* en una paciente colombiana de padres no consanguíneos. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):e39-e42.

INTRODUCCIÓN

Los avances biotecnológicos han revolucionado la investigación biomédica. El análisis del genoma humano ha permitido detectar alteraciones genéticas asociadas a determinadas patologías, lo cual tiene implicancias clínicas relevantes. Las enfermedades surgen de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas, estas últimas asociadas con la desregulación de la expresión génica.^{1,2} Las leyes mendelianas establecidas en el siglo XIX³ han permitido entender la transmisión de enfermedades de carácter autosómico dominante, en las cuales solo se requiere que uno de los padres sea portador del gen para que la enfermedad se exprese, indistintamente si los padres son homocigotos o heterocigotos para el mismo gen. El patrón de herencia autosómico recesivo requiere que ambos padres sean portadores del gen para que se manifieste en el 25 % de la descendencia. También, se ha podido establecer que existe mayor prevalencia de enfermedades de carácter genético en padres consanguíneos, dado que existe mayor probabilidad de transmisión por compartir genes.⁴ Sin embargo, se han descubierto, en padres no consanguíneos, enfermedades autosómico-recesivas de mutaciones de genes muy poco frecuentes.

Una de estas combinaciones poco frecuentes se evidencia en una paciente de padres no consanguíneos, expresada en una enfermedad de patrón autosómico recesivo, donde se requiere el gen heterocigoto de cada uno de los padres para expresar la condición. Esta mutación es la del gen *RARS2* (OMIM #611524) que codifica la enzima arginino-ARNt ligasa, que se manifiesta

a. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.

b. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Joanna L. Bendeck: joannabeac@unisabana.edu.co

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Patrocinio académico: Universidad de La Sabana.

Recibido: 2-2-2021

Aceptado: 29-6-2021

con síntomas congruentes con hipoplasia pontocerebelosa tipo 6.⁵ Esta enfermedad tiene una prevalencia $< 1/1\,000\,000$,⁶ y se caracteriza por presentar un cerebelo y un puente de menor tamaño asociados con un retraso grave en el neurodesarrollo.

La mutación del gen *RARS2* tiene grandes implicaciones médicas, ya que altera el mecanismo de traducción celular para la codificación de proteínas.⁷ Este gen nuclear codifica una proteína que se localiza en la mitocondria y cataliza la transferencia de la L-arginina al ARNt, siendo este un paso importante en la codificación de proteínas mitocondriales.⁸

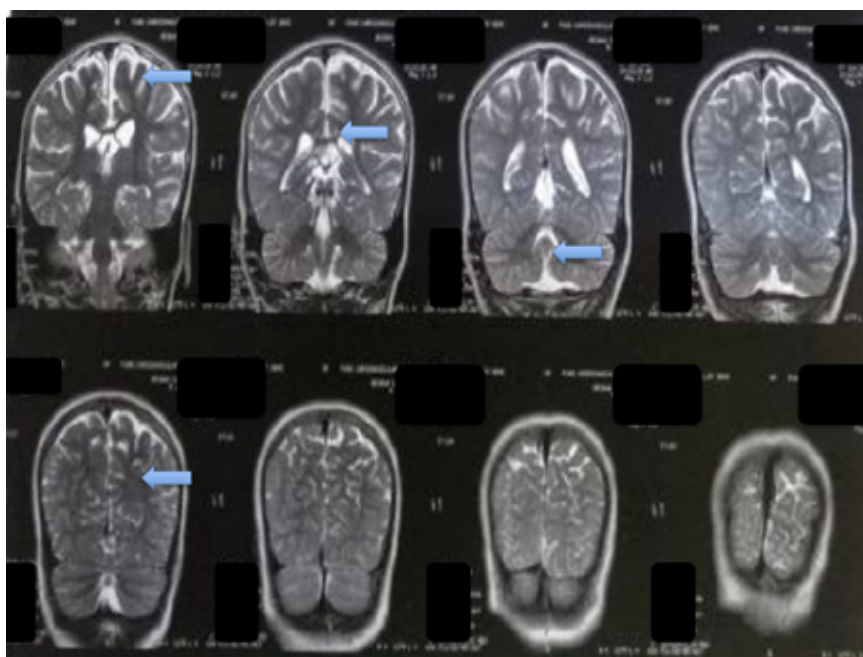
CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 5 años de edad proveniente de Aguazul (Casanare, Colombia), hija de padres no consanguíneos, fue traída a evaluación médica por su madre, quien había consultado inicialmente por regresión en la adquisición de los hitos del neurodesarrollo.

Antecedentes perinatales: madre sana, embarazo controlado, parto de término, cesárea debido a rotura prematura de membranas y detención en la dilatación, adecuada adaptación neonatal. Hija única. Antecedentes familiares: tío paterno con convulsiones.

La paciente tuvo un desarrollo normal hasta los 4 meses de vida, cuando presentó el primer episodio de crisis convulsivas caracterizadas por movimientos generalizados de las 4 extremidades, con supravversión de la mirada y sialorrea. Dado el episodio, los padres solicitaron evaluación médica en la cual se realizó electroencefalograma (EEG), informado como normal para la edad. Posteriormente la paciente presentó una progresiva regresión en los hitos del neurodesarrollo previamente adquiridos: no se sentaba ni balbuceaba. Se solicitó evaluación de neuropediatría en Bogotá, al año de vida, oportunidad en la que se realizaron estudios por imágenes de resonancia magnética nuclear que mostraron retardo en la mielinización, marcado específicamente por ausencia de mielinización de los lóbulos occipitales y frontales; atrofia frontotemporal cortical, cuerpo calloso adelgazado e hipoplasia del vermis cerebeloso (Figura 1). Asimismo, se solicitó EEG con videotelemedría –que evidenció patrón epiléptico anormal de carácter multifocal– y otros estudios complementarios: cariotipo 46, XX panel de epilepsia de 90 genes negativo, ácidos orgánicos negativos, acilcarnitinas normales, elevación de amonio de $105,3\,\mu\text{mol/L}$ (valores normales: 0 a 48), elevación de ácido láctico de $3,88\,\text{mmol/L}$

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear. Se evidencia retraso en la mielinización, marcado por ausencia de mielinización de los lóbulos occipitales y frontales, atrofia frontotemporal cortical, cuerpo calloso adelgazado e hipoplasia del vermis cerebeloso



(valores normales: 0,2 a 2,2), potenciales evocados auditivos normales y potenciales evocados visuales: latencia prolongada bilateral y retraso de la conducción de la vía visual evocada.

Se inició terapia integral (lenguaje, ocupacional, física) y manejo farmacológico con anticonvulsivantes (levetiracetam y fenobarbital). Sin embargo, continuó con deterioro progresivo hasta presentar episodios con estatus convulsivo y mayor regresión de los hitos del neurodesarrollo para la edad: ya no caminaba. Debido al deterioro en la evolución de la paciente y los resultados de los estudios que sugerían una posible causa por alteración genética, se ampliaron los exámenes y se realizaron análisis de secuencia exómica en los padres y la paciente, que evidenciaron mutación heterocigota del gen *RARS2*, lo cual se consideró la causa de los síntomas de la paciente (Tabla 1).

Actualmente, la paciente continúa con terapia integral, cuidada por sus padres y en seguimiento y control por neurología pediátrica.

DISCUSIÓN

La información genética contenida en el ADN se transcribe al ARNm y se traduce en una proteína que llevará a cabo un determinado proceso en el organismo.⁹ No todos los genes se expresan. Sin embargo, por los patrones de herencia, existen combinaciones de genes recesivos que se pueden expresar. La enzima arginino-ARNt ligasa actúa a nivel mitocondrial para la codificación de proteínas y también en el ensamblaje del ARNt con los aminoácidos para codificar adecuadamente una proteína.⁷ En el reporte del caso de esta paciente, se evidencia la mutación en el gen *RARS2*, ubicado en el cromosoma 6q15,¹⁰ con herencia autosómica recesiva que genera alteraciones de la enzima mencionada y afecta la codificación, lo que resulta en una proteína defectuosa. Es por ello que, al darse esta mutación, se elimina o reduce la

acción de esta enzima, dando lugar a la hipoplasia pontocerebelosa tipo 6.^{9,10}

Esta enfermedad genética fue reportada por primera vez en un estudio realizado en los hijos de padres consanguíneos de una familia judía sefardí descrita por Simon Edvardson en 2007, quien establece una relación entre esta mutación y la preferencia hacia el tejido cerebral por la vulnerabilidad de este, al proceso de *splicing*.¹¹

Forma parte de las hipoplasias pontocerebelosas, un grupo heterogéneo de enfermedades raras que se caracteriza por hipoplasia y/o atrofia del cerebelo y el puente, con progresiva microcefalia. Los pacientes presentan un grave retraso en el neurodesarrollo, específicamente a nivel motor y cognitivo, que se manifiesta con crisis convulsivas.⁶ La mayoría de estas alteraciones tiene un inicio prenatal. Se han registrado 6 tipos de hipoplasia pontocerebelosa que se clasifican según la alteración genética y los hallazgos clínicos, neuropatológicos y por imágenes. La hipoplasia pontocerebelosa de tipo 1 se relaciona con el gen *VRK1*; la hipoplasia pontocerebelosa de tipo 2 con el gen *TSEN3*, 34 y 54; y en las hipoplasias pontocerebelosas de tipos 3, 4 y 5 se desconoce con claridad el gen afectado.¹²

En concreto, la hipoplasia pontocerebelosa de tipo 6 se caracteriza por el desarrollo posnatal en los primeros meses de vida, durante la infancia.¹² Se manifiesta con encefalopatía epiléptica, hipotonía generalizada y apneas. En los estudios por imágenes, se observa una disminución del tamaño del vermis y los hemisferios cerebrales con atrofia cerebral progresiva. Estos hallazgos son congruentes con lo evidenciado en la paciente de este caso. Sus síntomas aparecieron a los 4 meses de vida con convulsiones. Posteriormente, se realizaron exámenes complementarios, como EEG con trazado característico de encefalopatía y estudios por imágenes que reflejan alteración

TABLA 1. Secuenciación exómica de los padres y de la paciente. Los dos padres son portadores heterocigotos de variantes en el gen *RARS2*

Gen	Variante	Cigosidad			Herencia	MAF%	Predicción <i>in silico</i>	Clasificación
		Caso	Madre	Padre				
<i>RARS2</i>	c.16c>T; p.Arg56Cys	Het.	Het.		AR	0,01	Principalmente patogénica	Significado incierto
<i>RARS2</i>	c.1679G>A p.Arg560His	Het.		Het.	AR	0,02	Principalmente patogénica	Significado incierto

MAF: frecuencia del alelo menor (por su sigla en inglés), AR: autosómica recesiva, Het.: heterocigota.

en la mielinización del lóbulo occipital y frontal; atrofia frontotemporal cortical, cuerpo calloso adelgazado e hipoplasia del vermis cerebeloso; lo cual confirma los hallazgos clínicos con el estudio genético de los padres que muestra la mutación heterocigota del gen *RARS2*.¹³

Como se mencionó anteriormente, los genes se expresan de forma autosómica dominante o autosómica recesiva, y esta última se caracteriza por tener mayor prevalencia en parejas que comparten consanguinidad.⁴ Sin embargo, la relevancia del caso presentado se da por la manifestación de la hipoplasia pontocerebelosa de tipo 6 en una paciente de padres no consanguíneos, una característica de poca frecuencia, y más en un lugar con una población de aproximadamente 40 000 habitantes.

En cuanto al manejo de estos pacientes, se requiere una adecuada alimentación, terapia física, y controles con servicios especializados como neuropediatría y medicina de rehabilitación. En cuanto al aspecto familiar, se debe reforzar la asesoría genética, como se hizo con estos padres. También, se debe tener en cuenta el impacto de estas enfermedades sobre el cuidador,¹⁴ ya que poseen un efecto significativo sobre la dinámica familiar por la asistencia que requieren los pacientes. Además, la necesidad de atender la variedad de problemáticas en estos pacientes se vuelve más difícil en lugares más alejados de ciudades principales, y esto agrega un componente económico importante y de salud pública.

Según la literatura encontrada, se ha informado el caso de una paciente de sexo femenino de padres no consanguíneos de origen británico con síntomas congruentes con hipoplasia cerebelosa de tipo 6 y con una mutación del gen *RARS2*.^{13,15} Sin embargo, no se había reportado un caso en Colombia con esta mutación, lo cual es un ejemplo de cómo la penetrancia genética ha ido extendiéndose. ■

Agradecimiento:

A la iniciativa #poramortodosomosheroes del departamento de Aguazul, Casanare, Colombia.

REFERENCIAS

1. Gayon J. From Mendel to epigenetics: History of genetics. *C R Biol.* 2016; 339(7-8):225-30.
2. Casey G. Genetics, epigenetics and disease. *Nurs N Z.* 2016; 22(9):20-4.
3. Amberger JS, Hamosh A. Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): A Knowledgebase of Human Genes and Genetic Phenotypes. *Curr Protoc Bioinformatics.* 2017; 58:1.2.1-12.
4. Oniya O, Neves K, Ahmed B, Konje JC. A review of the reproductive consequences of consanguinity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 232:87-96.
5. Cassandrini D, Cilio MR, Bianchi M, Doimo M, et al. Pontocerebellar hypoplasia type 6 caused by mutations in *RARS2*: definition of the clinical spectrum and molecular findings in five patients. *J Inherit Metab Dis.* 2013; 36(1):43-53.
6. Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, Baas F. Classification, diagnosis and potential mechanisms in Pontocerebellar Hypoplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:50.
7. Medline Plus. *RARS2 Gene arginyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial.* National Library of Medicine. 2018. [Acceso: 29 de junio de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/rars2/>
8. National Center for Biotechnology Information. Gene. *RARS2 arginyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial [Homo sapiens (human)].* [Acceso: 29 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/57038?report=full_report
9. Tahmasebi S, Khoutorsky A, Mathews MB, Sonenberg N. Translation deregulation in human disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018; 19(12):791-807.
10. van Dijk T, Baas F, Barth PG, Poll-The BT. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1):92.
11. Edvardson S, Shaag A, Kolesnikova O, Gomori JM, et al. Deleterious mutation in the mitochondrial arginyl-transfer RNA synthetase gene is associated with pontocerebellar hypoplasia. *Am J Hum Genet.* 2007; 81(4):857-62.
12. Maricich SM, Aqeeb KA, Moayedi Y, Mathes EL, et al. Pontocerebellar hypoplasia: review of classification and genetics, and exclusion of several genes known to be important for cerebellar development. *J Child Neurol.* 2011; 26(3):288-94.
13. Lühl S, Bode H, Schlötzer W, Bartsakoulia M, et al. Novel homozygous *RARS2* mutation in two siblings without pontocerebellar hypoplasia - further expansion of the phenotypic spectrum. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11(1):140.
14. Riechmann J, Willems LM, Boor R, Kieslich M, et al. Quality of life and correlating factors in children, adolescents with epilepsy, and their caregivers: A cross-sectional multicenter study from Germany. *Seizure.* 2019; 69:92-8.
15. Rankin J, Brown R, Dobyns WB, Harington J, et al. Pontocerebellar hypoplasia type 6: A British case with PEHO-like features. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(8):2079-84.

Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato secundaria a teratoma ovárico en una paciente pediátrica

Encephalitis due to antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor secondary to ovarian teratoma in a pediatric patient

Daniela Berlingieri^a , Silvia Baleani^a , Alicia Lafuente^a , Eduardo Vainstein^a 

RESUMEN

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato es un proceso inmunomediado en el que autoanticuerpos se dirigen contra la subunidad GluN1 del receptor de glutamato del sistema nervioso central. Se caracteriza por la aparición aguda o subaguda de síntomas psiquiátricos, como confusión, pérdida de la memoria a corto plazo, cambios de conducta, catatonía, seguidos por manifestaciones neurológicas, tales como convulsiones, alteraciones del movimiento, disfunciones autonómicas, coma y depresión respiratoria. Es grave y potencialmente mortal. Su asociación con teratoma de ovario como síndrome paraneoplásico fue descrita en mujeres jóvenes. En la población pediátrica, es mucho menos frecuente y se reporta en comunicaciones de 1 o 2 pacientes y en series de pocos casos.

Se presenta una paciente de 13 años con encefalitis paraneoplásica por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato, secundaria a un teratoma ovárico maduro.

Palabras clave: encefalitis antirreceptor N-metil-D-aspartato, teratoma, ovario, pediatría.

ABSTRACT

The encephalitis due to antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor is a process immune-mediated in which antibodies are directed against the GluN1 subunit of the glutamate receptor in the central nervous system. It is characterized by an acute or subacute onset of psychiatric symptoms such as confusion, short-term memory loss, behavioral changes, catatonia followed by neurological manifestations such as seizures, movement disturbances, autonomic dysfunctions, coma, and respiratory depression.

It is serious and life threatening. Its association with ovarian teratoma as a paraneoplastic syndrome was described in young women. In the pediatric population it is much less frequent and is reported in publications of one or two patients and in series of few cases.

We present a 13-year-old patient with encephalitis paraneoplastic due to antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor, secondary to a mature ovarian teratoma.

Key words: anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, ovary, teratoma, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e43>

Cómo citar: Berlingieri D, Baleani S, Lafuente A, Vainstein E. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato secundaria a teratoma ovárico en una paciente pediátrica. Arch Argent Pediatr 2022;120(1):e43-e48.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (anti-rNMDA) es una enfermedad inmunomediada grave por anticuerpos contra la subunidad GluN1 del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se caracteriza por una combinación de síntomas psiquiátricos, neurológicos y autonómicos de aparición aguda o subaguda.¹ Desde 1997 se comunicaron casos de encefalitis y teratoma de ovario en mujeres jóvenes, y en 2007 Dalmau describió los anticuerpos anti-rNMDA confirmando su fisiopatología inmunológica.² Esta asociación es menos frecuente en niños.³⁻⁵

Se describe una paciente de 13 años, previamente sana, que comenzó con síntomas compatibles con un brote psicótico agudo y su diagnóstico final fue encefalitis anti-rNMDA, que resolvió luego del tratamiento médico y la exéresis quirúrgica de un teratoma de ovario maduro. En la revisión bibliográfica realizada hasta la actualidad, no encontramos casos

a. Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Daniela Berlingieri: berlingieri.daniela@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-6-2021

Aceptado: 23-8-2021

publicados con esta asociación y en esta edad en Argentina.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 13 años, previamente sana, que comenzó bruscamente con crisis de excitación psicomotriz, alucinaciones auditivas y heteroagresividad. Consultó en un hospital zonal, realizaron tomografía computada (TAC) del sistema nervioso central (SNC), laboratorio y pesquisa toxicológica dentro de límites normales. Con diagnóstico presuntivo de brote psicótico agudo, se indicó haloperidol y seguimiento ambulatorio. A los 20 días, por empeoramiento del cuadro consultó en el hospital.

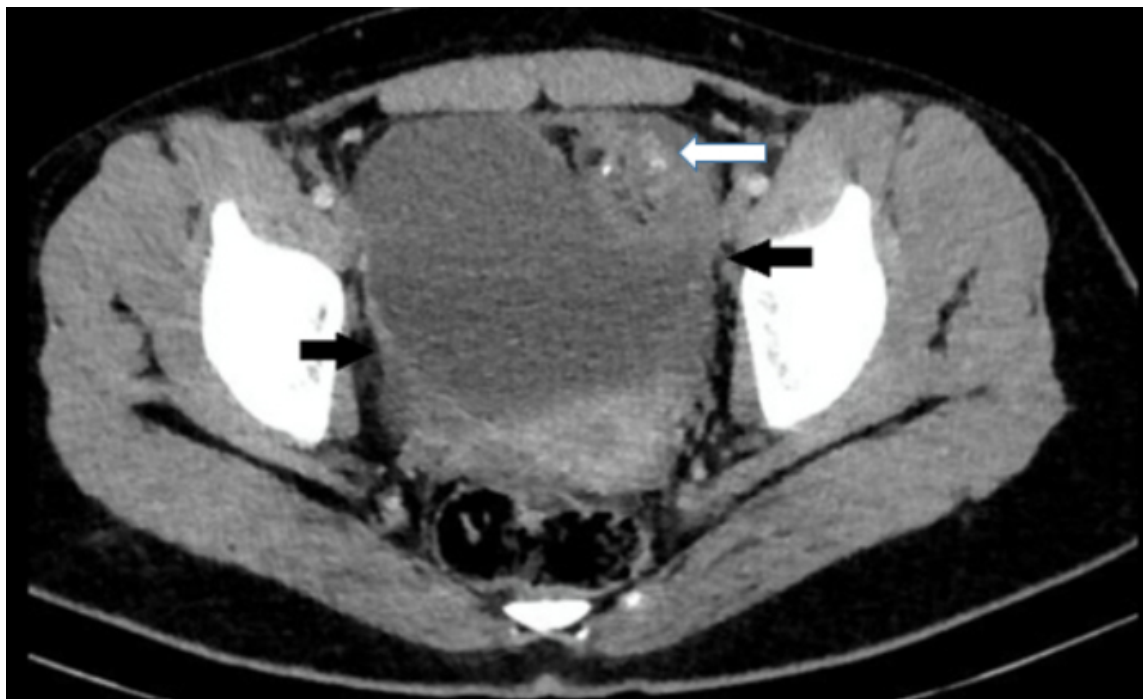
Al ingreso presentaba sensorio que alternaba somnolencia con agitación y desinhibición conductual, alteraciones senso-perceptivas, desorientación temporoespacial, bradipsiquia y amnesia anterógrada de corto plazo. Abdomen globuloso, depresible con masa palpable en

hipogastrio de consistencia duro-elástica. Resto del examen físico sin particularidades.

Con diagnóstico presuntivo de brote psicótico vs. encefalitis inmunomediada, continuó tratamiento con haloperidol y lorazepam, y se realizaron electroencefalograma (EEG) y resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral normales. Punción lumbar con citoquímico normal y cultivos negativos. Se solicitaron bandas oligoclonales (BOC) en suero y LCR, y panel de autoanticuerpos para encefalitis inmunomediadas. En la TAC de abdomen y pelvis (Figura 1), se evidenció una masa heterogénea con calcificaciones en su interior, sugestiva de teratoma (alfafetoproteína y gonadotrofina coriónica humana negativas).

Por la falta de respuesta al tratamiento farmacológico, la presencia de un tumor ovárico y la sospecha de encefalitis autoinmune secundaria a teratoma ovárico, se inició tratamiento inmunomodulador (metilprednisolona 1 g/día 3 días consecutivos, gammaglobulina 2 g/kg y

FIGURA 1. Tomografía computada de abdomen y pelvis. Se observa una formación quística sobre la vejiga, de contornos lisos de 15 cm × 15 cm × 8 cm (flechas negras). En la región anteroinferior izquierda del quiste, se observa área sólida con tejido de densidad grasa y calcificaciones en su interior (flecha blanca). Sospecha diagnóstica: teratoma. Ovario derecho normal; ovario izquierdo no se visualiza



meprednisona y azatioprina oral) a la espera del resultado del panel de autoanticuerpos, y previo a la resección tumoral, cuya anatomopatología confirmó un teratoma maduro de ovario izquierdo (*Figura 2*).

Evolucionó con mejoría parcial de los síntomas antes de la cirugía, egresó con franca mejoría 7 días después y presentó resolución completa a los 4 meses del posoperatorio, con suspensión del tratamiento farmacológico. Realizó controles ambulatorios en Clínica Pediátrica, Salud Mental y Neurología. Se reintegró a la actividad escolar sin dificultad. Resultado de los autoanticuerpos mediante técnica de ensayo basado en células (CBA): suero y LCR anti-rNMDA: positivo. Anti-AMPA1/2, anti-DPPX, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABA-B: negativos. BOC: negativas.

DISCUSIÓN

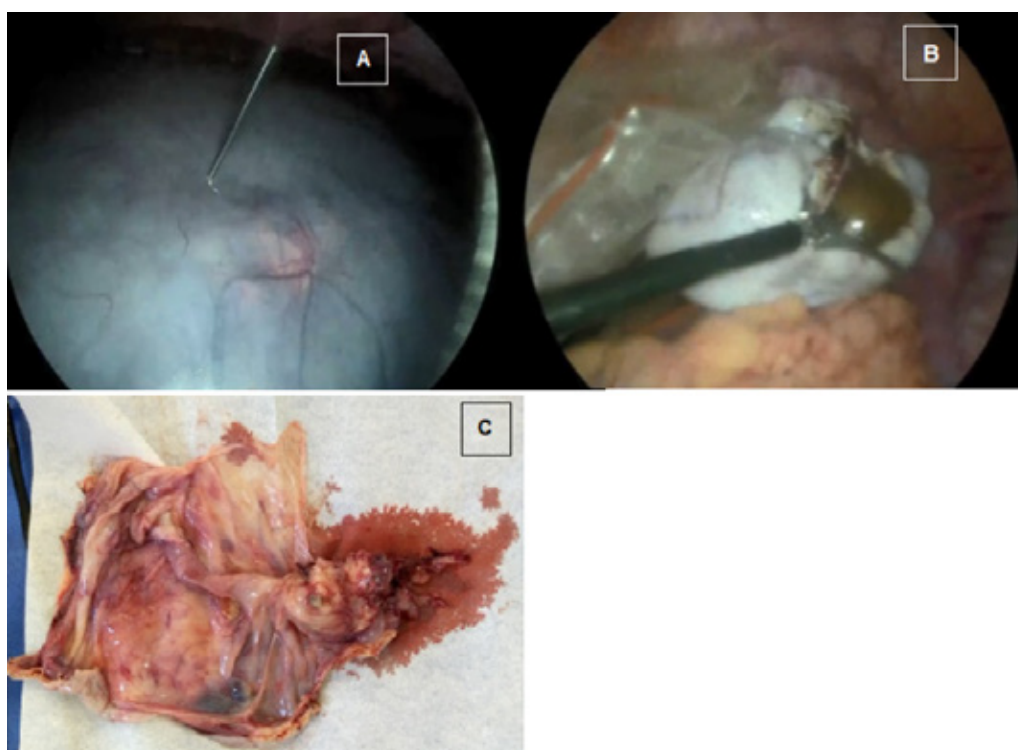
La encefalitis anti-rNMDA es la segunda causa de encefalitis inmunomediada luego de la encefalomielitis diseminada aguda.⁶ La incidencia

anual de la encefalitis paraneoplásica anti-rNMDA es de 1,5 casos por millón de habitantes.⁷

El teratoma de ovario es la causa tumoral más frecuentemente asociada a encefalitis inmunomediada y fue postulada por Nokura en 1997, en una paciente de 19 años con síntomas neuropsiquiátricos que mejoraron luego de la resección de un teratoma de ovario.⁸⁻¹⁰ En los años siguientes, se comunicaron casos similares¹¹ y en 2007 Josep Dalmau describió los anti-rNMDA en 12 mujeres jóvenes con encefalitis asociada a teratoma cuya media de edad fue de 24 años, confirmando su fisiopatología inmunológica.²

En Argentina, Pérez y col., describieron una serie de 11 niños con encefalitis autoinmune y no encontraron casos asociados a tumores.⁴ En una revisión sistemática realizada por Ación y col., en 2014, sobre 174 casos de encefalitis asociada a teratoma de ovario publicados desde 1997 hasta 2013, la media de edad fue de 24 años.⁵ Esta asociación es poco frecuente a la edad de la paciente aquí presentada.

FIGURA 2. Fotografías intraoperatorias A: hallazgo laparoscópico del quiste (previo a la punción); B: inicio de la cistectomía; C: teratoma resecado



Se desconoce la causa específica que desencadena la formación de estos autoanticuerpos en pacientes con teratoma. Se cree que podría estar asociado a la presencia de tejido neuroglial en el tumor con la capacidad de expresar el receptor NMDA rodeado de células inmunes (linfocitos B que forman centros germinales).¹² Nolan y col., postularon que la pérdida de la tolerancia inmune podría estar relacionada no solo a la presencia de estos tejidos en el teratoma, sino a sus propiedades inmunofenotípicas alteradas (escasez de neuronas maduras y presencia de astrocitos multinucleados, entre otras).¹³

Los rNMDA se encuentran altamente concentrados en áreas hipocámpales y en el área prefrontal; los anticuerpos anti-rNMDA producen un desbalance a expensas de los neurotransmisores excitatorios. Debido a esto es que el cuadro se manifiesta como un síndrome neuropsiquiátrico complejo, como fue el caso de la paciente, que presentó síntomas psiquiátricos y neurológicos.⁸

Dalmau y col., describieron las etapas clínicas de la enfermedad; la progresión de los síntomas se relaciona con la intensidad del proceso inflamatorio en el SNC (reflejado en la pleocitosis

del LCR o en los hallazgos de la RMN):

1. Pródromo similar a un proceso viral inespecífico (aproximadamente 1 semana).
2. Síntomas psiquiátricos: alucinaciones, agitación, catatonía, insomnio (1 a 2 semanas).
3. Alteraciones neurológicas: movimientos anormales, convulsiones, disautonomía, coma (de semanas o meses).
4. Evolución hacia la resolución (de meses a años, y pueden mantenerse déficits en distintas áreas con disfunción ejecutiva, impulsividad, desinhibición y anormalidades en el sueño).⁷

Con el tratamiento médico oportuno y la resección tumoral, la paciente evolucionó favorablemente en menos de 6 meses, con remisión de todos los síntomas, y pudo reintegrarse a sus actividades escolares con total normalidad.

La confirmación etiológica se realiza ante la presencia de anticuerpos anti-rNMDA en LCR y/o suero, aunque no siempre es posible contar con el resultado durante el período agudo de la enfermedad. Esto destaca la importancia de la sospecha diagnóstica por la signo-sintomatología clínica y psiquiátrica, y de iniciar el tratamiento aún antes de la confirmación serológica.¹⁴

TABLA 1. Criterios diagnósticos de encefalitis anti-receptor de NMDA¹

Caso probable de encefalitis anti-rNMDA

Cuando se cumplen los 3 siguientes criterios:

1. Inicio rápido (en menos de 3 meses) de 4 o más de los siguientes síntomas:
 - Comportamiento anormal o disfunción cognitiva.
 - Disfunción del habla (reducción verbal, mutismo).
 - Convulsiones.
 - Trastorno del movimiento (discinesias o rigidez, posturas anormales).
 - Disminución del nivel de conciencia.
 - Disfunción autónoma o hipoventilación central.
2. Uno o más de los siguientes resultados alterados:
 - EEG anormal (actividad focal o difusa lenta o desorganizada, actividad epiléptica de tipo *delta brush*, entre otros).
 - LCR (pleocitosis o bandas oligoclonales).
3. Exclusión de otros diagnósticos.

El diagnóstico de un caso probable también se puede realizar en presencia de 3 de los síntomas citados en el punto 1 cuando estos se acompañan de un teratoma sistémico.

Caso definido de encefalitis anti-rNMDA

El diagnóstico de un caso definido se realiza en presencia de uno o más de los síntomas citados en el punto 1 cuando estos se acompañan de anticuerpos IgG anti-GluN1 en LCR. Es necesaria exclusión de otros diagnósticos.

EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Otros métodos diagnósticos para definir un caso como sospechoso son el LCR (con BOC y/o pleocitosis), el EEG (anormal en la mayoría de los pacientes, con actividad desorganizada con ondas lentas difusas o focales, focos epilépticos o descargas de tipo *delta brush*)⁸ y la RMN (anormal en el 50 % de los casos, con hiperintensidad en T2 y FLAIR en hipocampo, regiones frontobasal e insular, ganglios basales, tronco del encéfalo y corteza cerebelosa o cerebral).² Los síntomas psiquiátricos o neurológicos en presencia de un teratoma también definen un caso como sospechoso.^{1,7} Los criterios diagnósticos se detallan en la *Tabla 1*.

La paciente presentó EEG, análisis citoquímico de LCR y RMN normales. A pesar de estos resultados, recibió tratamiento dirigido antes de la confirmación de los anticuerpos por la alta sospecha clínica junto al hallazgo del teratoma ovárico. Los anticuerpos específicos anti-rNMDA resultaron positivos tanto en suero como en LCR.

Los pilares del tratamiento son los inmunomoduladores (inmunoglobulina intravenosa, corticosteroides sistémicos y plasmaféresis) y la resección tumoral (se asocia a menor riesgo de recaídas, a mejoría rápida de los síntomas neurológicos y a menor tasa de ingreso a unidad de cuidados intensivos).⁷ Dado que la resección quirúrgica mejora los resultados a corto y largo plazo, los estudios complementarios en busca de origen tumoral (ecografía transvaginal o TAC para casos no concluyentes) no deben aplazarse y deben formar parte de los estudios iniciales en pacientes con esta sospecha diagnóstica. Se debe considerar que en algunos casos con teratomas menores a 1 cm puede no estar alterada la morfología ovárica en la ecografía y debe solicitarse TAC.^{13,15}

El tratamiento temprano, el curso poco grave de la enfermedad y la resección tumoral son los factores que predicen mejor pronóstico que en otras encefalitis inmunomediadas.^{2,7}

Este caso de encefalitis inmunomediada es de interés porque representa una forma atípica de presentación de una patología tumoral en una paciente pediátrica. El inicio agudo y florido de sintomatología psiquiátrica en una joven sin antecedentes psicopatológicos personales o familiares, la falta de respuesta a los fármacos antipsicóticos junto a la semiología

abdominopélvica orientaron la sospecha de una causa orgánica. Por lo tanto, ante una paciente con un cuadro psiquiátrico y/o neurológico agudo, se sugiere considerar el diagnóstico de encefalitis inmunomediada, sospechar la etiología paraneoplásica e investigar la presencia de tumores, especialmente el teratoma de ovario en mujeres jóvenes. ■

REFERENCIAS

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15(4):391-404.
2. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61(1):25-36.
3. Florance N, Davis R, Lam C, Szperka C, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. *Ann Neurol*. 2009; 66(1):11-8.
4. Pérez E, Ruggieri V, Monjes S, Loos M, et al. Encefalitis aguda mediada por anticuerpos contra el receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D aspartato (NMDAR): análisis de once casos pediátricos en Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2013; 73(Supl I):1-9.
5. Acién P, Acién M, Ruiz-Maciá E, Martín-Estefanía C. Ovarian teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: a systematic review of reported cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:157.
6. Gable M, Sheriff H, Dalmau J, Tilley D, Glaser C. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(7):899-904.
7. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019; 18(11):1045-57.
8. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011; 10(1):63-74.
9. Bost C, Chanson E, Picard G, Meyronet D, et al. Malignant tumors in autoimmune encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies. *J Neurol*. 2018; 265(10):2190-200.
10. Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, Koga H, et al. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand*. 1997; 95(6):367-73.
11. Aydiner A, Gürvit H, Baral I. Paraneoplastic limbic encephalitis with immature ovarian teratoma. A case report. *J Neurooncol*. 1998; 37(1):63-6.
12. Chevdeville A, Treilleux I, Mayeur ME, Couillault C, et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Acta Neuropathol Commun*. 2019; 7(1):38.
13. Nolan A, Buza N, Margeta M, Rabbani JT. Ovarian Teratomas in Women With Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: Topography and Composition of Immune Cell and Neuroglial Populations Is Compatible With an Autoimmune Mechanism of Disease. *Am J Surg Pathol*. 2019; 43(7):949-64.

14. Erazo R, González J, Quintanilla C, Devaud C, et al. Encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato: Serie de 13 casos pediátricos. *Rev Chil Pediatr.* 2016; 87(6):487-93.
15. Dai Y, Zhang J, Ren H, Zhou X, et al. Surgical outcomes in patients with anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis with ovarian teratoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(5):485.e1-10.

Síndrome de lisis tumoral secundario a la administración de corticoides en una adolescente sin enfermedad neoplásica confirmada: reporte de un caso

Tumor lysis syndrome after the administration of corticosteroids in an adolescent without confirmed neoplastic disease. Case report

Diego Ripeau^a , Mariano E. Ibarra^b , Rodolfo P. Moreno^b , Lucila Valentini^b, Alberto Hernández^b, Javier Faín^b, Cecilia Seligra^b, Agustina Tevez Echazú^b, Armando Picón^c, Gustavo Cardigni^b

RESUMEN

El síndrome de lisis tumoral es una complicación potencialmente letal y constituye, junto con las infecciones, la emergencia oncológica más frecuente. En pediatría, este cuadro puede ser secundario a enfermedades neoplásicas, y los corticoides son un factor desencadenante.

En este trabajo se presenta el caso de una paciente adolescente, sin neoplasias conocidas o evidentes, que desarrolló un síndrome de lisis tumoral luego de la administración de corticoides por sospecha de una infección respiratoria.

Se discute la forma de presentación y los diagnósticos diferenciales del cuadro clínico inicial. Se hace especial foco en la administración de corticoides en cuadros clínicos en los que no existe evidencia científica que respalde fuertemente su indicación. El uso de corticosteroides sistémicos en infecciones respiratorias agudas debe ser evaluado en el contexto clínico y solo debe indicarse en situaciones con probada efectividad.

Palabras clave: síndrome de lisis tumoral, corticosteroides, niño, pediatría.

ABSTRACT

Tumor lysis syndrome is a potentially lethal complication and constitutes with infections the most frequent oncological emergency. In children, this condition can be secondary to neoplastic diseases, with corticosteroids being a triggering factor.

This paper presents the case of an adolescent patient, without known or obvious neoplasms, who developed a tumor lysis syndrome after the administration of corticosteroids due to suspected respiratory infection.

The clinical presentation and differential diagnoses are discussed. Special focus is placed on the administration of corticosteroids in clinical conditions with weak scientific evidence. The use of systemic corticosteroids in acute respiratory infections should be evaluated in the clinical context and only indicated in situations with proven effectiveness.

Key words: tumor lysis syndrome, corticosteroids, child, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e49>

Cómo citar: Ripeau D, Ibarra ME, Moreno RP, Valentini L, et al. Síndrome de lisis tumoral secundario a la administración de corticoides en una adolescente sin enfermedad neoplásica confirmada: reporte de un caso. Arch Argent Pediatr 2022;120(1):e49-e53.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación potencialmente letal provocada por la liberación masiva de ácidos nucleicos, potasio y fosfato hacia la circulación,¹ resultado de la lisis de células neoplásicas, frecuentemente hematológicas.² Los corticoides son un factor desencadenante para SLT^{3,4} y, además, suelen utilizarse en infecciones respiratorias sin justificación clara.⁵ Se debe realizar una evaluación integral de los pacientes durante la consulta clínica y realizar indicaciones adecuadas de medicamentos. En este reporte describimos la evolución tórpida de una paciente con SLT secundaria a la administración de corticoides.

CASO CLÍNICO

Adolescente de 14 años, previamente sana, que presentaba disnea y tos seca 20 días antes de la internación. Se interpretó el cuadro como infección respiratoria y recibió claritromicina durante 10 días. Evolucionó afebril, con dolor abdominal, vómitos y odinofagia, por lo cual consultó en el Servicio de Emergencias de otra institución. Le indicaron penicilina y dexametasona por vía intramuscular durante 2 días consecutivos. Por persistir los síntomas,

a. Servicio de Nefrología Pediátrica.

b. Servicio de Pediatría.

c. Servicio de Oncología Pediátrica.

Sanatorio de la Trinidad Palermo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Diego Ripeau: diegoripeau@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-6-2021

Aceptado: 3-8-2021

volvió a consultar en dicho centro médico, y le realizaron laboratorio: glóbulos blancos 14 500/mm³, hematocrito 34 %, hemoglobina 11,5 g/dl, plaquetas 318 000/mm³, urea 175 mg/dl, creatinina 2,52 mg/dl, amilasa 539 mg/dl, hepatograma normal y orina completa con hemoglobinuria (+). Se la derivó a nuestra institución por sospecha de pancreatitis aguda con insuficiencia renal.

La paciente ingresó en regular estado general, ligera palidez cutánea, mucosas secas. Hemodinámicamente compensada. Disneica, taquipneica con hipoventilación marcada en campo pulmonar izquierdo, sin hipoxemia. Sin adenomegalias ni visceromegalias. Abdomen normal. Fauces y resto del examen físico normal. Se realizó radiografía de tórax y se constató derrame pleural izquierdo y ensanchamiento mediastinal. La tomografía de tórax confirmó el derrame pleural y mostró una formación hipodensa en mediastino (*Figura 1*). La paciente presentó insuficiencia renal (urea 211 mg/dl, creatinina 4,45 mg/dl) y acidosis metabólica con anión restante aumentado. En el *Tabla 1* se muestran todos los valores de laboratorio. Con sospecha de SLT, se indicó rasburicase y comenzó con hemodiálisis diaria durante 48 horas. Frente a la presunción de SLT secundario a neoplasia oncohematológica, se realizó punción aspiración de médula ósea, citología y anatomía patológica de líquido pleural. Debido a que las muestras tomadas arrojaron resultados inespecíficos, se decidió realizar biopsia de masa mediastínica con anatomía patológica y citometría compatibles con

inflamación inespecífica, sin signos de proceso neoplásico.

Evolucionó con mejoría de los parámetros de laboratorio y resolución de la insuficiencia renal, disminución franca de la masa mediastínica y sin nueva colección de líquido pleural, por lo que se otorgó el egreso con seguimiento ambulatorio, sin diagnóstico etiológico ni tratamiento a los 22 días del ingreso.

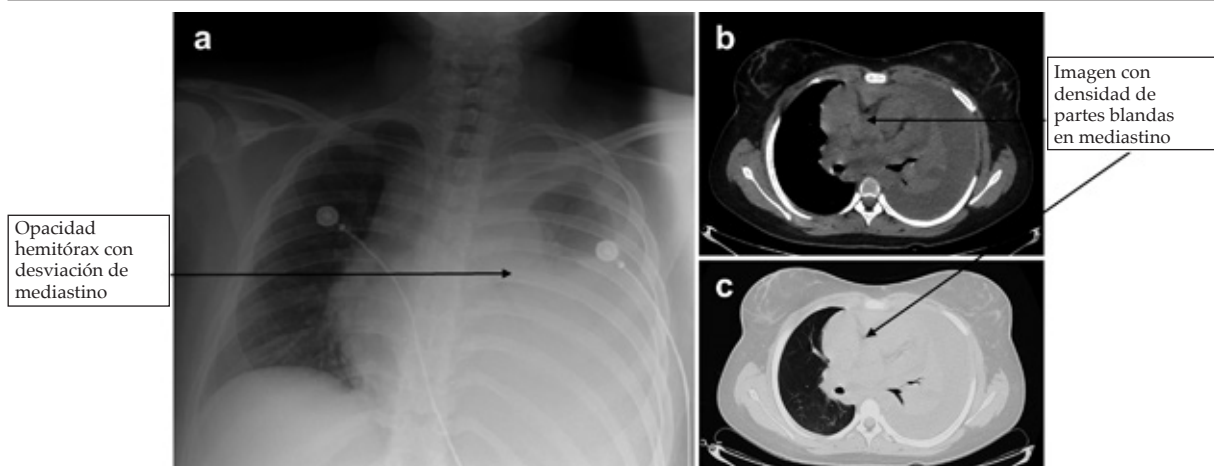
A los 2 meses de seguimiento, aparecieron blastos en sangre periférica y reapareció la masa mediastínica. Se internó y se realizó el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) T. Se inició tratamiento de inducción con medidas de prevención, sin desarrollar nuevo SLT.

DISCUSIÓN

El SLT constituye, junto con las infecciones, la emergencia oncológica más frecuente. El riesgo para desarrollar SLT depende del tipo de neoplasia, el tratamiento antitumoral, las medidas de profilaxis y las características del paciente. Es más frecuente al inicio del tratamiento de enfermedades oncohematológicas agudas con grandes masas tumorales y/o con alto índice proliferativo, como la leucemia linfoblástica aguda y el linfoma de Burkitt.^{1,2}

Si bien los fármacos que habitualmente desencadenan SLT son los quimioterápicos citotóxicos, existen reportes de SLT espontáneo, asociado a radioterapia, talidomida, fármacos biológicos (rituximab o bortezomib) o corticoides, como probablemente ocurrió en este caso.

FIGURA 1. Diagnóstico por imágenes al ingreso. A: se observa opacidad del hemitórax izquierdo compatible con derrame pleural en la radiografía de tórax frente. B y C: en la tomografía computada de tórax, se observa formación hipodensa con densidad de partes blandas que envuelve estructuras vasculares del mediastino



En pediatría, los corticoides se han utilizado durante más de 60 años en el tratamiento de la LLA. Inducen una remisión inicial en el 60 % de los niños, pero esta remisión es transitoria y rara vez supera los 4 meses. Fuera de las enfermedades oncológicas, los corticoides se indican en una miríada de enfermedades agudas o crónicas, y sus efectos secundarios son proporcionales a la duración y a la dosis prescrita.⁵ En pediatría es frecuente su uso fuera de las recomendaciones. En este sentido, es necesario revisar las indicaciones de uso de corticosteroides sistémicos para las infecciones respiratorias agudas (IRA) y los problemas de seguridad asociados.⁶ Los pediatras deben conocer los efectos adversos poco frecuentes,⁷ pero potencialmente graves.⁸

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar SLT relacionados con el paciente, la enfermedad renal preexistente, el estado de hidratación y el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos son los más destacados.⁹ En el caso en cuestión, si bien no existen datos sobre la función renal previa, la buena evolución posterior descarta el compromiso renal preexistente. Seguramente, el uso de analgésicos y el estado de deshidratación secundaria a vómitos predispusieron a una situación de riesgo aumentado para SLT.

Si bien al momento de la internación la paciente reunía criterios clínicos (lesión renal aguda con aumento de la creatinina) y de laboratorio (hiperuricemia, hiperfosfatemia

TABLA 1. Resultados de los estudios complementarios

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Tratamiento				
Rasburicase		X		
Hemodiálisis		X	X	
Hemograma				
Glóbulos blancos (/mm ³)	11 900	8100	6700	5200
Hematocrito (%)	33,8	31,9	29,3	30,5
Plaquetas (/mm ³)	312 000	281 000	278 000	249 000
Función renal				
Urea (mg/dl)	203	211	157	109
Creatinina (mg/dl)	3,7	4,25	4,45	3,94
pH/pCO ₂ /HCO ₃ ⁻ (unidades pH, mmHg, mg/dl)	7,23/29/12	7,18/41/15	7,27/43/19	7,28/48/22
Parámetros SLT				
Na/K/Cl (mEq/l)	138/4,7/101	144/4,7/104	142/4,4/104	138/4/102
Ác. úrico (mg/dl)	38,6	36	0,6	< 0,1
Ca/P/Mg (mg/dl)	5,6/16,3/12,2	6,9/16,4/3,1	6,9/9,4/2,6	7,4/6,5/2,3
LDH (UI/l)	371	1947	2055	1449
Otros				
Amilasa/Lipasa (mg/dl)	254/239			65/42
Proteínas/Albumina (g/dl)	7,2/3,7		-/2,6	-/2,6
Otros estudios realizados durante la internación				
Líquido pleural	Leucocitos 1670/mm ³ (60 % polimorfonucleares) Glucosa 114 mg/dl LDH 11083 UI/L Proteínas 3,5 g/dl Albumina 2,19 g/dl Amilasa 35 UI/l			
PCR para COVID-19	Negativo			
Perfil reumatológico	C3, C4, FAN, anti-ADN y ANCA normales			
Serologías	EBV, CMV, parvovirus B19, toxoplasmosis, Chagas, VDRL, VHA, VHB y VHC negativas			

pCO₂: presión de dióxido de carbono; HCO₃⁻: bicarbonato; Na: sodio; K: potasio; Cl: cloro; Ca: calcio; P: fósforo; Mg: magnesio; LDH: lactato deshidrogenasa; COVID-19: enfermedad por el nuevo coronavirus; C3 y C4: factores del complemento 3 y 4; FAN: factores antinucleares; anti-DNA: anticuerpos anti-ADN; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; EBV: virus de Epstein-Barr; CMV: citomegalovirus; VDRL: prueba de laboratorio de investigación de enfermedades venéreas; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

e hipocalcemia) de SLT, acorde a los criterios de Cairo y Bishop,¹⁰ no se pudo confirmar el diagnóstico de una enfermedad oncológica desencadenante. Aun así, los valores elevados de ácido úrico y de fósforo, no habituales en otras causas de lesión renal aguda, hicieron sospechar una causa primaria de generación de estos por sobre la simple acumulación secundaria a la caída del filtrado y reforzaron la sospecha de SLT. Al no detectar enfermedad maligna evidente, entre los diagnósticos diferenciales se deben considerar enfermedades no malignas, que puedan tener una presentación clínica y de laboratorio similar al SLT (denominado *símil SLT*), como leishmaniosis visceral, enfermedad de Castleman, histiocitosis de células de Langerhans, hemangioma infantil, mielopoyesis anormal transitoria y mielodisplasia.¹¹ Todas estas patologías fueron descartadas en la paciente descrita.

En cuanto al tratamiento, una vez establecido el SLT, los esfuerzos deben enfocarse en restablecer las concentraciones normales de los solutos extracelulares. Para ello, se indican la hidratación adecuada (con el objetivo de aumentar la excreción de potasio, fósforo y ácido úrico, aumentar el flujo urinario y disminuir el producto fosfocálcico dentro de los túbulos renales), el uso de quelantes de fósforo, la utilización de enzima recombinante urato oxidasa y las técnicas de reemplazo renal.^{3,9,10}

Durante la segunda internación, se confirmó el diagnóstico oncológico. Con la paciente normohidratada y las medidas de prevención adecuadas, se inició el tratamiento de inducción para LLA sin desarrollo de SLT. Este hecho pone en evidencia la importancia de las medidas de prevención para SLT.^{2,12} Dado que el SLT agudo es una emergencia médica con una alta tasa de mortalidad, el reconocimiento y la prevención, especialmente en los pacientes con alto riesgo de SLT, es esencial.

Aunque los esteroides se utilizan ampliamente, solo hay reportes aislados de pacientes tratados solo con corticoides que desarrollaron SLT,⁴ aunque este puede ser grave.⁹ Además, los corticoides pueden ser causa de retraso en el diagnóstico e instauración del tratamiento en enfermedades oncológicas, y pueden aumentar las complicaciones infecciosas iniciales.¹³

La decisión de utilizar cualquier tratamiento implica evaluar riesgos y beneficios. Los corticoides sistémicos como tratamiento de la insuficiencia renal aguda carecen de evidencia fuerte, sin embargo, su uso continúa en aumento.⁵

El tratamiento indicado en otra institución con antibióticos y corticoides por un cuadro de disnea y tos de 20 días de evolución debe llamarnos a la reflexión a los pediatras. Las IRA se encuentran entre las enfermedades agudas más comunes en pediatría. Suelen prescribirse antibióticos sabiendo que la mayoría de ellas tiene etiología viral, y corticoides sistémicos desconociendo su eficacia en el tratamiento de las IRA. Ambas medicaciones tienen efectos secundarios, algunos potencialmente graves, y pueden ocasionar dificultades en llegar a los diagnósticos etiológicos, como en la paciente que se presenta aquí. En un estudio de cohorte realizado en más de 4 millones de niños, el 42 % estuvo expuesto a corticosteroides en el período de estudio de 5 años.⁸ Los corticoides se prescribieron para niños con IRA (34 %) y enfermedades alérgicas (31 %). La administración de corticoides se asoció significativamente con hemorragia gastrointestinal, sepsis y neumonía, durante el primer mes después del inicio de la terapia con corticoides. Respecto al uso de corticoides como tratamiento de la odinofagia, una revisión de Cochrane mostró que la evidencia es contradictoria. Los autores concluyeron que se necesitan más investigaciones sobre los daños y beneficios de los cursos cortos y los ciclos cortos múltiples de corticoides para permitir una toma de decisiones informada.¹⁴

Debemos mejorar la práctica médica, priorizando la evaluación clínica, y evaluar las indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos de cada medicación que se prescribe. Para ello, los programas de educación médica deben incluir contenidos acerca de los riesgos potenciales y los beneficios limitados de la prescripción de esteroides en el contexto de las IRA, que reflejen fielmente la totalidad de la evidencia existente.

Para finalizar, la indicación de tratamiento con corticoides en pediatría debe ser precisa y se deben considerar los riesgos, que, aunque improbables, pueden ser graves. La administración inadecuada de corticoides imposibilitó llegar al diagnóstico etiológico en la primera internación, lo que retrasó el comienzo de la terapéutica. Es necesario realizar mayor difusión de las complicaciones a fin de evitar la presentación de nuevos casos. ■

REFERENCIAS

1. Rahmani B, Patel S, Seyam O, Gandhi J, et al. Current understanding of tumor lysis syndrome. *Hematol Oncol*. 2019; 37(5):537-47.

2. Criscuolo M, Fianchi L, Dragonetti G, Pagano L. Tumor lysis syndrome: review of pathogenesis, risk factors and management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol.* 2016; 9(2):197-208.
3. Wesemüller W, Taverna C. Spontaneous Tumor Lysis Syndrome. *Case Rep Oncol.* 2020; 13(3):1116-24.
4. Tiley C, Grimwade D, Findlay M, Treleaven J, et al. Tumour lysis following hydrocortisone prior to a blood product transfusion in T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Lymphoma.* 1992; 8(1-2):143-6.
5. Lin K, Dvorin E, Kesselheim A. Prescribing systemic steroids for acute respiratory tract infections in United States outpatient settings: A nationwide population-based cohort study. *PLoS Med.* 2020; 17(3):e1003058.
6. Dvorin E, Lamb M, Monlezun D, Boese A, et al. High Frequency of Systemic Corticosteroid Use for Acute Respiratory Tract Illnesses in Ambulatory Settings. *JAMA Intern Med.* 2018; 178(6):852-4.
7. Sadeghirad B, Siemieniuk R, Brignardello-Petersen R, Papola D, et al. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2017; 358:j3887.
8. Yao T, Wang J, Chang S, Chang Y, et al. Association of Oral Corticosteroid Bursts With Severe Adverse Events in Children. *JAMA Pediatr.* 2021; 175(7):723-9.
9. Xue Y, Chen J, Gao S, Zhai X, et al. Clinical characteristics of tumor lysis syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep.* 2021; 11(1):9656.
10. Cairo M, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004; 127(1):3-11.
11. Urae S, Tsuruoka K, Kuroya S, Shibagaki Y. Tumor Lysis-like Syndrome in Eosinophilic Disease of the Lung: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med.* 2016; 55(20):3029-34.
12. Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J. Prevention and Treatment of Tumor Lysis Syndrome in the Era of Onco-Nephrology Progress. *Kidney Blood Press Res.* 2020; 45(5):645-60.
13. Gatineau-Sailliant S, Buchbinder N, Callat M, Nelken N, et al. Corticothérapie préalable au diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'enfant: effet délétère pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. *Arch Pediatr.* 2013; 20(4):341-7.
14. de Cassan S, Thompson MJ, Perera R, Glasziou PP, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 5(5):CD008268.

Resolución del caso presentado en el número anterior

Alopecia por sífilis

Syphilitic alopecia

Paula M. Bellagamba^a , María A. Calicchio^a , Fiorella M. Spoltore^a , Cynthia G. Belo^a ,
Paula S. Sandoval^a , Pablo G. Dei-Cas^a , Ignacio J. Dei-Cas^b 
Colaboradoras: Cecilia P. Patiño^a , Sandra E. Zagari^a 

Paciente de sexo masculino de 5 años, producto de embarazo no controlado, parto vaginal, de término con peso adecuado (38 semanas de edad gestacional), con antecedente de internación en Neonatología a los 8 días de vida por sospecha de sepsis e impétigo ampollar.

En el momento de la consulta, se observó alopecia en parches en la región parietooccipital de 7 días de evolución según el relato materno (Figura 2). Además, presentaba adenomegalias de 1 cm de diámetro en la región laterocervical derecha y la región supraclavicular homolateral. Resto del examen físico sin particularidades.

En la anamnesis surgió el antecedente de exantema maculopapular que comprometía tronco, miembros, palmas y plantas, de aparición aproximadamente 2 meses antes de la consulta.

El laboratorio evidenció hemograma: GB 8100/mm³, Hto 39,3 %, Hb 13,2 g/dl y plaquetas 432 000/mm³. Mediante estudios serológicos, se descartaron los diagnósticos de infección por los virus de Epstein-Barr, herpes simple, hepatitis B y hepatitis C, además de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, sida y celiaquía. La radiografía de tórax y el análisis de orina fueron normales; en tanto la prueba de VDRL resultó positiva (256 dils).

Recibió tratamiento con penicilina G benzatínica IM 2 400 000 UI, la primera dosis durante la internación, donde se realizó seguimiento multi- e interdisciplinario con los servicios de Ortopedia y Traumatología, Infectología, Dermatología, Odontología, Oftalmología, Salud Mental y Trabajo Social. Asimismo, se estudió a sus contactos estrechos (madre, hermanos, abuelo materno y pareja de la madre). Solo en la madre se obtuvo resultado positivo para VDRL 32 dils, por lo que fue derivada a Infectología, Dermatología y Ginecología, y recibió igual tratamiento que el niño. De acuerdo con las diferentes evaluaciones efectuadas por los especialistas, no se obtuvieron signos que confirmaran que el niño hubiera adquirido la infección a través de la vía sexual (abuso), a pesar de lo cual, el caso permanece bajo la estricta supervisión del Servicio Local de Protección de los Derechos de los Niños.

FIGURA 1. Placas alopécicas distribuidas en parches en la región parietooccipital



a. Servicio de Pediatría.

b. Unidad de Dermatología.

Hospital Interzonal de Agudos Presidente Perón,
Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

María A. Calicchio: antonelacalicchio@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-6-2021

Aceptado: 29-7-2021

Cómo citar: Bellagamba PM, Calicchio MA, Spoltore FM, Belo CG, et al.
Alopecia por sífilis. Arch Argent Pediatr 2022;120(1):67-68.

Evolucionó favorablemente, completó el tratamiento en forma ambulatoria, los controles con VDRL fueron negativos y continuó junto con su madre el seguimiento en los consultorios externos de las subespecialidades interconsultadas y en Clínica Pediátrica.

Alopecia por sífilis

La sífilis, conocida como “la gran simuladora”, continúa teniendo una alta prevalencia e incrementó su incidencia en los últimos años en nuestro medio, por lo que resulta importante tenerla presente como diagnóstico diferencial.

Además de las formas de presentación clínica habitual, pueden aparecer manifestaciones infrecuentes a nivel cutáneo que, en ocasiones, dificultan el diagnóstico. La alopecia por sífilis (AS) es una manifestación poco frecuente.

La AS presenta 3 patrones clínicos distintos:¹

- a) Patrón apolillado: es la forma de presentación más frecuente (forma clínica encontrada en el paciente presentado en el caso clínico) y se considera uno de los signos más característicos de la sífilis secundaria. Se caracteriza por la presencia de pequeñas placas alopécicas distribuidas en parches, que no están completamente desprovistas de pelo, de diverso tamaño, con bordes mal definidos, de características no cicatriciales, sin signos inflamatorios ni descamación. Suelen localizarse predominantemente en la región parietooccipital. También puede afectar otras zonas corporales, como la barba, las pestañas, las cejas, las axilas, el pubis, el tronco e incluso las piernas.
- b) Patrón difuso: se produce una pérdida generalizada de pelo, del tipo efluvio telógeno, con una alopecia difusa sin placas claras.
- c) Patrón mixto: se observan pequeñas placas alopécicas irregulares que coexisten con una alopecia difusa.

El diagnóstico clínico se basa en la presencia de lesiones en el cuero cabelludo, las cuales pueden estar acompañadas de otras manifestaciones de la enfermedad. El diagnóstico de certeza se efectúa a través de las pruebas serológicas, siempre positivas en la fase secundaria.

Con respecto a los diagnósticos diferenciales, podemos mencionar la *alopecia areata*, el lupus eritematoso sistémico (LES), el hipotiroidismo y la alopecia asociada a COVID-19.

La *alopecia areata* constituye una alopecia autoinmune donde se ve afectado el folículo y, en ocasiones, las uñas. Se caracteriza por producir áreas circulares u ovaladas de pérdida de pelo no cicatricial, de fondo limpio, muy bien delimitadas en el cuero cabelludo, las cejas, las pestañas o en cualquier lugar donde haya pelo.²

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica, multisistémica, de curso variable. Es más frecuente en mujeres, sobre todo en edad reproductiva y menos frecuente en la infancia. Suele presentar manifestaciones clínicas a nivel cutáneo, renal, cardiovascular y pulmonar. Durante las fases activas de la enfermedad, es frecuente observar alopecia no cicatricial, ya sea generalizada o focal, a diferencia del lupus discoide, donde la placa alopécica es cicatricial.³

En el paciente con hipotiroidismo, se describe una alopecia no cicatricial difusa, la cual se denomina efluvio telógeno crónico. Además, la queratina se vuelve más frágil y el aspecto del cabello suele ser más áspero y seco.⁴

Por último, en personas que tuvieron COVID-19, se observa una pérdida difusa del cabello en pacientes con efluvio telógeno, el cual se debe a una anomalía en el ciclo de crecimiento del cabello que da origen a una pérdida excesiva de pelos en la fase telógena debido a la fiebre y otros factores de estrés sistémico significativo.⁵

La terapéutica de la AS es el tratamiento de la sífilis: penicilina G benzatínica. Este tipo de alopecia es no inflamatoria. No suele dejar cicatrices y se resuelve dentro de los 3 meses posteriores a la finalización de la antibioticoterapia. ■

REFERENCIAS

1. Hernández-Bel P, Unamuno B, Sánchez-Carazo JL, Febrer I, Alegre V. Syphilitic alopecia: a report of 5 cases and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104(6):512-7.
2. Afford R, Leung AKC, Lam JM. Pediatric Alopecia Areata. *Curr Pediatr Rev*. 2021; 17(1):45-54.
3. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology*. 2010; 56(1):24-38.
4. Alcázar Lázaro V, Aguilar Martínez A. Alteraciones dermatológicas asociadas a hipotiroidismo. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(6):345-7.
5. Mieczkowska K, Deutsch A, Borok J, Guzman AK, et al. Telogen effluvium: a sequela of COVID-19. *Int J Dermatol*. 2021; 60(1):122-4.

Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

Adolescente de 14 años, sin antecedentes previos relevantes, que consultó al servicio de emergencias por presentar una adenopatía submaxilar derecha. Al momento de la consulta, el paciente lucía en buen estado general. El principal hallazgo positivo al examen físico lo constituía la presencia de una adenopatía dura, indolora, sin eritema perilesional, localizada en la región submaxilar derecha, de aproximadamente 3 cm × 3 cm. En la región laterocervical contralateral, se palpaba una adenomegalia de menor tamaño y consistencia. Presentaba, además, una única lesión ulcerada, indolora

en el labio inferior (*Figura 1*). El hemograma, el hepatograma, el coagulograma, el proteinograma y la función renal solicitados fueron normales. Se solicitó, además, perfil serológico y se prescribió tratamiento sintomático.

¿Cuál es su diagnóstico?

- a. Linfadenitis por *Streptococcus pyogenes*.
- b. Linfadenopatía asociada a chancro de inoculación (*Treponema pallidum*).
- c. Primoinfección por virus herpes simple.
- d. Linfadenopatía por virus de Epstein-Barr.
- e. Adenitis por complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

FIGURA 1. Lesión en labio inferior



ARCH DIS CHILD EDUC PRACT ED; 2021
MAY 21: EDPRACT-2020-320928.

Prácticas recomendadas

Interconsulta de 15 minutos: Un abordaje ABCDE para la evaluación nutricional de los recién nacidos prematuros

Fifteen-minute consultation: ABCDE approach to nutritional assessment in preterm infants

Nicholas D. Embleton

La versión original en inglés de este artículo se ha publicado por primera vez en *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2021: edpract-2020-320928. DOI:10.1136/archdischile-2020-320928.

Esta es una traducción al idioma español del artículo original publicado en idioma inglés.

Los editores del grupo BMJ y de *Archivos Argentinos de Pediatría* han dado su permiso de publicación.

Traducción: Débora Sabatelli¹, María Paola Carrascal², Gonzalo Luis Mariani².

1. Servicio de Neonatología, Hospital Fernández, Buenos Aires, Argentina.
2. Servicio de Neonatología e Instituto Universitario, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

En los últimos 20 años se han visto progresos muy importantes en la supervivencia de los recién nacidos prematuros debido a las mejoras en los cuidados prenatales y neonatales.

Una mayor atención en la nutrición implica considerar el uso de nutrición parenteral temprana y de leche materna como estándar de cuidado. Sin embargo, persisten grandes incertidumbres sobre temas como la ingesta óptima de macronutrientes para alcanzar mejores resultados en el desarrollo cognitivo y metabólico a largo plazo, o el esquema adecuado de probióticos para reducir el riesgo de enterocolitis necrotizante.

La nutrición involucra macro y micronutrientes, inmunonutrientes, aspectos microbióticos y el suministro de ellos. También, esta práctica puede verse afectada por aspectos psicológicos, comportamentales y por creencias fuertemente arraigadas en los padres y en los profesionales.

Si bien muchos profesionales del cuidado de la salud (PCS) conocen varios de los conceptos

clave de la nutrición en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), numerosos PCS carecen de un enfoque conciso y sistemático. Este artículo propone un abordaje rápido de la evaluación nutricional para usar en la UCIN en un formato ABCDE: A - Antropometría, B - Bioquímica, C - Clínica, D - Dieta y E - Entorno ambiental y evaluación.

INTRODUCCION

La nutrición de los recién nacidos prematuros (RNPT) está guiada por una serie de principios y conceptos. El más evidente es que los RNPT tienen reservas de nutrientes limitadas y demandas elevadas (*Tabla 1*). A las 24 semanas de gestación el 85-90 % de su peso es agua, es decir que un prematuro de 500 gramos solo tiene 50-60 gramos de "tejido seco".¹

Los RNPT carecen de depósitos de grasa y tienen una muy pequeña cantidad de energía almacenada como glucógeno en los músculos y en el hígado. Los minerales representan alrededor del 1 % del peso corporal. El principal componente del peso corporal son las proteínas que, en ausencia de una suficiente ingesta energética, serán catabolizadas para proveer dicha energía.² Aquellos órganos que sufren esta pérdida de proteínas por el catabolismo, pueden no funcionar de manera óptima; ejemplo de esto es la afectación de la síntesis proteica hepática y el debilitamiento de los músculos diafragmáticos. La posibilidad de sobrevivir sin un aporte exógeno de energía podría ser estimada asumiendo que se podrían catabolizar hasta un 20 % de las proteínas totales del cuerpo antes de llegar a una descompensación metabólica irreversible. En este contexto, un recién nacido (RN) de 500 gramos con un total de 50 gramos de masa magra seca, podría convertir no más de 10 gramos de proteínas (20 %) en solo 50 kcal de energía. Sabiendo que el gasto energético en reposo de un RNPT es de 50 kcal/kg/día aproximadamente, la muerte por desnutrición podría ocurrir en 2 a 3 días sin un aporte nutricional.

A las 24 semanas de gestación, la acreción proteica fetal es de aproximadamente 2 g/kg/d, pero para permitir una acreción proteica similar fuera del útero, se requiere una ingesta proteica de alrededor de 3,5 g/kg/d, debido a las pérdidas inevitables de nitrógeno por orina, heces y secreciones, así como por la "ineficiencia" metabólica.² En el adulto, una ingesta proteica similar requeriría consumir

20 hamburguesas de carne por día. Con respecto a los requerimientos energéticos, en los RNPT son cercanos a las 110 - 135 kcal/kg/día. Para ponerlo en contexto, un ciclista del “Tour de France” consume alrededor de 7000 kcal/día o cerca de 100 kcal/kg/día (*Figura 1*), por lo tanto, los RNPT

gastan un 20 % más energía que la actividad deportiva más intensa conocida por el adulto. Desafortunadamente, muchos PCS desconocen estos aspectos relevantes, y no pueden determinar los requerimientos de nutrientes o calcular la suplementación de macronutrientes.

TABLA 1. *Conceptos clave en nutrición neonatal*

Concepto nutricional clave	Explicación o ejemplo
Composición corporal y depósitos limitados	La mayoría de los niños prematuros no tienen depósitos de energía (grasas) y poseen depósitos limitados de cada nutriente.
Gran demanda y grandes pérdidas	El gasto energético es mayor que en cualquier otra etapa de la vida. Hay grandes pérdidas de nitrógeno en la orina, o grasas en las heces debido a malabsorción o intestino corto, etc.
Ni muy poco, ni demasiado	Aunque la demanda es alta, la provisión de nutrientes que excedan la capacidad metabólica puede ser perjudicial. Durante la enfermedad crítica la suplementación de aportes debe reducirse.
Perspectiva del curso de vida	El estado nutricional depende de factores maternos previos al embarazo, placentarios, fetales y neonatales; el estado nutricional en el niño determina evoluciones metabólicas y cognitivas en la vida adulta.
Un cerebro para toda la vida	El objetivo del cuidado neonatal debe ser proteger el cerebro y evitar el daño derivado de la malnutrición.
Los nutrientes no funcionan en forma aislada	El aporte de nutrientes debe ser balanceado y proveer cada macro y micronutriente; un alto aporte proteico sin suficiente energía, es desaprovechado.
Vivimos en un mundo de microbios	La microbiota intestinal produce nutrientes como vitaminas y ácidos grasos, de la misma manera que ejerce efecto en el riesgo de ECN y sepsis.
La ECN es mortal	Mueren más prematuros por ECN que niños por leucemia; los resultados cognitivos a largo plazo luego de una ECN son peores que aquellos derivados de una meningitis.
La leche de la propia madre es siempre la mejor	Hay una relación dosis-respuesta entre la leche de la propia madre y cada una de las morbilidades neonatales más importantes.
Los equipos hacen las metas posibles	Los equipos multidisciplinarios y un enfoque holístico que incluya a los padres son claves para mejorar el estado nutricional.

ECN, enterocolitis necrotizante.

TABLA 2. *Nutrición agrupada en cuatro áreas interactivas en la unidad de cuidados intensivos neonatales*

Grupo	Explicación
Nutrientes	Esto incluye todos los macronutrientes (proteínas, lípidos, carbohidratos y agua), electrolitos, minerales, micronutrientes y elementos traza.
Componentes funcionales	Inmunonutrientes y otros componentes, especialmente aquellos presentes en la leche humana, como oligosacáridos de la leche humana, membrana del glóbulo de grasa de la leche humana, lactoferrina y células vivas, etc. Ninguno de estos están presentes en la NP y unos pocos están en las fórmulas lácteas.
Microbioma	El microbioma intestinal puede modificarse por el uso de probióticos, bloqueantes H2, el tipo de leche y algunas prácticas en la UCIN como el contacto piel a piel. Los microbios intestinales metabolizan nutrientes de la dieta y también producen nutrientes y metabolitos como vitaminas, ácidos grasos de cadena corta y moléculas de señalización, afectando el riesgo de enfermedades (por ejemplo: ECN) y el crecimiento.
Socioconductual y técnica	Esto es un amplio grupo que incluye creencias y actitudes de los profesionales de la UCIN, apoyo a la extracción de leche humana, colocación de la sonda gástrica, infusión de leche en bolo o continua, cuándo iniciar la alimentación al pecho directo, creencias maternas y salud mental, todo lo que puede afectar la duración de la lactancia.

ECN: enterocolitis necrotizante; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; NP: nutrición parenteral.

En la UCIN, los monitores de los pacientes proveen información continua del estado cardiorrespiratorio, pero no existen dispositivos ni alarmas tan coloridas que brinden información sobre el estado nutricional.

La nutrición es una “intervención compleja” con múltiples elementos que interactúan entre sí y frecuentemente existe un largo periodo entre el momento en que ocurre la exposición y los efectos funcionales;³ pero pueden ser agrupados en cuatro áreas clave: nutrientes, componentes funcionales, microbioma y aspectos socioculturales y técnicos (Figura 2).

LA EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Al realizar una evaluación nutricional se debe pensar en los elementos que interactúan entre sí, referidos en la Tabla 2, y tener en cuenta que los nutrientes no funcionan de manera aislada y que puede haber “compensaciones”, por ejemplo: la leche materna es asociada frecuentemente con una ganancia de peso más lenta que con la leche de fórmula, pero tiene mejores resultados cognitivos y de neurodesarrollo, efecto conocido como la “paradoja de la lactancia materna”.⁴ Los estudios sobre suplementación de nutrientes específicos, como el ácido docosahexaenoico (DHA)⁵ o el

FIGURA 1. Gasto energético en recién nacidos prematuros



FIGURA 2. Componentes nutricionales

Nutrientes Macronutrientes, electrolitos, minerales, micronutrientes, elementos traza, etc.	Componentes funcionales Hormonas, factores de crecimiento, enzimas, células vivas, OLH, etc.
Microbioma Probióticos, leche humana, ambiente de la UCIN, bloqueantes H2, etc.	Socio-conductual y técnica Sabor, alimentación en bolo, sonda NG, creencias, cuidados método canguro, etc.

OLH: oligosacáridos de la leche humana; NG: nasogástrica; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

yodo,⁶ pueden dar la impresión que algunos nutrientes son más importantes que otros. Sin embargo, el crecimiento y desarrollo normal requieren que cada macro y micronutriente sea provisto dentro de una dieta balanceada: muy pocos estudios han mostrado algún beneficio en el neurodesarrollo por la suplementación de un único nutriente en particular. A pesar de la preocupación por los riesgos metabólicos a largo plazo asociados al crecimiento acelerado en las etapas tempranas de la vida,⁷ el resultado adverso más importante en el seguimiento de los

RNPT es la alteración neurocognitiva, por lo que se debe recordar que los niños prematuros tienen “un cerebro para toda la vida”. Hay múltiples mecanismos potenciales que relacionan a la nutrición con los resultados cerebrales, algunos de los cuales están resumidos en la *Tabla 3*.

Dada la importancia de un buen estado nutricional en los pacientes, es de mucha ayuda tener un enfoque práctico y sencillo, que pueda ser usado en el ámbito de una UCIN con mucha demanda laboral. El abordaje ABCDE ha sido usado ampliamente⁸ (*Tabla 4*) y, a continuación, se describe con mayor detalle.

TABLA 3. Mecanismos potenciales en la asociación de la nutrición con los resultados neurológicos en prematuros

Mecanismo potencial	Ejemplo o explicación
Nutrientes para sustrato de tejidos	Cada macro y micronutriente es necesario para acumular tejido magro y especialmente para construir un “cerebro para toda la vida”.
Energía para impulsar el sistema	La energía es necesaria para la síntesis de tejidos (crecimiento y reparación) y proviene principalmente de la grasa y los carbohidratos de la dieta. Sin embargo, las proteínas de la dieta y las corporales se van a catabolizar cuando las demandas de energía no sean cubiertas por la dieta.
Señalización y factores de crecimiento	Los aportes proteicos y de energía de la dieta afectan los niveles de IGF-1 producido en forma endógena, que a su vez modula el crecimiento y la diferenciación del cerebro. El IGF-1, algunas hormonas y factores de crecimiento que impactan en el crecimiento cerebral también son componentes clave de la leche humana, pero no de la fórmula láctea.
Expresión de genes	La vitamina D, hierro, DHA, colina, folatos y muchos más componentes de la dieta, tienen efectos epigenéticos (por ej. metilación del ADN) con un potencial impacto a largo plazo en resultados cognitivos y metabólicos.
Microbioma del eje intestino-cerebro	Las poblaciones de la microbiota intestinal se ven directamente afectadas por la calidad y la cantidad del aporte enteral. Esos microbios producen metabolitos que impactan en la actividad neural (sistema nervioso central y entérico), gastrointestinal (por ej. vaciamiento gástrico) e inflamatoria.
Reducción de enfermedad	La leche humana disminuye el riesgo de ECN y sepsis, situaciones que producen daño en la sustancia blanca debido a la liberación de citoquinas y provocan peores resultados cerebrales a largo plazo. Esto puede deberse a la interacción de muchos de los componentes de la leche humana y no solo a unos de ellos.

DHA: ácido docosahexaenoico; IGF-1: factor de crecimiento parecido a la insulina 1; ECN: enterocolitis necrotizante.

TABLA 4. Abordaje ABCDE para la evaluación del estado nutricional

Evaluación	Elementos típicos clave
Antropometría	Medir regularmente el peso, la talla y el perímetro cefálico y volcar estas medidas correctamente en una curva de crecimiento adecuada.
Bioquímica	Concentración de glucosa, electrolitos, hemoglobina, minerales.
Clínica	Examen físico (erupciones, emaciación, etc.) edemas, condiciones específicas (ostomas) o enfermedades (cardíacas, renales, pulmonares, etc.).
Dieta	Calcular los aportes dietéticos de proteínas y energía en las últimas 24 horas provenientes de la ingesta parenteral y enteral, incluyendo los suplementos.
Entorno ambiental	Procesos y entorno ambiental de la UCIN (ruidos, luces, asientos, etc.), participación de los padres, apoyo a la madre, planificación de equipos multidisciplinarios.

UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

A- Antropometría

La antropometría requiere un mínimo entrenamiento y equipamiento de precisión. El peso debe ser monitorizado regularmente, cada 1 a 3 días, según las circunstancias clínicas. El perímetro cefálico y la talla pueden ser medidos semanalmente. Se deben cargar todas las medidas en una curva de crecimiento válida, ya sea de forma manual o idealmente usando un *software* médico electrónico. No es necesario calcular el índice de masa corporal o el ponderal, o medir la composición corporal, pero, controlar regularmente el trayecto de los percentiles para garantizar que el peso y la talla sean proporcionales, provee información valiosa. La mayoría de los recién nacidos pierde algo de peso en los primeros días debido a la inevitable contracción del espacio extracelular, pero luego, la mayoría de ellos debería mantener el percentil del peso durante su estadía en la UCIN (que es ligeramente menor al percentil del nacimiento).

Se puede calcular la ganancia de peso, perímetro cefálico o talla, en g/kg/día o cm/semana (ver *Tabla 5* para guías sugeridas), pero estas tasas cambian durante el tercer trimestre, por lo cual es preferible hacer el seguimiento del percentil en los gráficos de crecimiento. Los cambios de percentil o del puntaje de desvío estándar desde el nacimiento al alta⁹ pueden ser herramientas útiles para auditar la UCIN y para realizar comparaciones entre hospitales.¹⁰

B - Bioquímica

No existen pruebas bioquímicas útiles para evaluar el estado nutricional global. Las proteínas totales y la albúmina sérica carecen de valor como indicadores nutricionales debido a su vida media prolongada. Además, los mecanismos homeostáticos se encargarán de mantener la

concentración plasmática de muchos nutrientes, como el calcio, a pesar de la depleción corporal total. Se deben monitorizar la glucemia y electrolitos diariamente en los primeros días, y una o dos veces por semana posteriormente, dependiendo del estado clínico del paciente.¹¹ Se debe medir el fósforo sérico durante la administración de nutrición parenteral (NP) en los primeros días dado que valores bajos (<1,8 mmol/L) son vistos con frecuencia en quienes reciben aportes altos de aminoácidos, especialmente en pacientes con restricción de crecimiento.¹² agregar un aporte adicional de fósforo es una medida sencilla y efectiva, pero también se debe garantizar un adecuado aporte de calcio.

Se debe evaluar la concentración de hemoglobina, ya que los niños con anemia significativa pueden presentar un crecimiento inadecuado. La ferritina sérica es un indicador muy útil para conocer el estado del hierro: no es necesario suplementar con hierro si la ferritina es >300 ng/ml.¹³ La medición de elementos traza o vitaminas solo es necesaria en niños con NP prolongada (más de 3 a 4 semanas) o con alteración hepática.¹⁴ Los pacientes que reciben esteroides o diuréticos necesitan un seguimiento cercano del estado mineral óseo. Un valor bajo de fosfatemia luego de las primeras 1-2 semanas de vida puede indicar un aporte inadecuado de fósforo (comúnmente visto con el uso de leche humana no fortificada) y es un dato de mayor utilidad que la fosfatasa alcalina (FAL), que puede ser normal a pesar de una profunda pérdida mineral o encontrarse adecuadamente elevada cuando hay crecimiento óseo activo.¹⁵ La mayoría de los niños prematuros tendrán, inevitablemente, cierto grado de deficiencia mineral ósea y muchos necesitarán un aporte extra de calcio (provisto

TABLA 5. Parámetros de crecimiento típico en prematuros sanos

Parámetro de crecimiento	24–30 semanas	32–36 semanas	Comentarios
Ganancia de peso (fraccional)	18-21 g/kg/día	~ 15 g/kg/día	La tasa fraccional se enlentece durante el equivalente al tercer trimestre.
Ganancia de peso (absoluta)	10-30 g/día	30 g/día	La tasa absoluta aumenta y la gran variabilidad depende del tamaño del bebé.
Ganancia de perímetro cefálico	0,8-1 cm/semana	<0,8 cm/semana	Cambios en la forma de la cabeza fuera del útero (aplanamiento) hacen parecer que "aumenta" el crecimiento.
Ganancia de talla	1,2-1,4 cm/semana	1 cm/semana	Grandes errores en la medición, a menos que se utilicen técnicas y equipos precisos.

como suplemento o con los fortificadores de leche humana).¹⁶

No existen beneficios que avalen la medición rutinaria de vitamina D: todos los prematuros requieren de su suplementación.

C- Clínica: estado y evaluación

Hay muy pocos signos clínicos evidentes de malnutrición en los prematuros, lo que explica por qué es tan sencillo dejar que entren en un estado de desnutrición. Sin embargo, algunos de ellos pueden presentar procesos de mala cicatrización debido a la deficiencia de zinc.¹⁷ Se debe tener en cuenta de qué manera las necesidades individuales de cada niño pueden diferir de las de otros; por ejemplo: la enfermedad pulmonar grave puede necesitar energía adicional, las pérdidas adicionales por una ostomía intestinal pueden requerir más sodio y minerales, mientras que los pacientes con síndrome de intestino corto pueden tener necesidades mayores debido a malabsorción. En la evaluación de estos pacientes es importante determinar la presencia de edemas y si esto podría contribuir a un aumento de peso “inapropiado”. Los pacientes agudamente enfermos debido a enterocolitis necrotizante o sepsis, pueden no tener la capacidad metabólica para procesar aportes elevados de aminoácidos, y también, pueden desarrollar hiperglucemia e hipertrigliceridemia.¹⁸ Aunque no existen buenos estudios controlados, parece prudente reducir los aportes de nutrientes a un 50-70 % por 1 a 3 días, mientras se monitorean cuidadosamente la glucemia, la natremia y los parámetros séricos de la respuesta inflamatoria.

D- Dieta

Es recomendable desarrollar una tabla sencilla para la UCIN con los contenidos de energía y proteínas de la NP, leches y fortificadores habitualmente usados. Calcular el aporte real (no el prescrito) de ingesta de proteínas de las últimas 24 horas, sumando las proteínas recibidas por NP, leche y fortificadores. Fijar el objetivo proteico en 3-3,5 g/kg/día si el paciente está con NP y de 3,5-4,5 g/kg/día si está con alimentación enteral. Medir el aporte real de energía, sumando toda la energía de hidratos de carbono (4 kcal/g), lípidos (9 kcal/g) y proteínas (4 kcal/g). El objetivo es proveer 110-135 kcal/kg/día.¹⁹ Se puede apuntar al rango más bajo para bebés más maduros y al rango más alto en los más inmaduros alimentados por vía enteral. Tener en cuenta que algunos

pacientes pueden necesitar aportes más altos. Si se utilizan soluciones estandarizadas no es necesario calcular los aportes de micronutrientes a menos que se trate de un paciente con una situación especialmente compleja.

E- Entorno ambiental y evaluación

Considerar el entorno con una visión más amplia: ¿La UCIN está lo suficientemente tranquila para facilitar el cuidado canguro? ¿La madre está recibiendo apoyo para la extracción de leche humana?²⁰ ¿Se alcanzan las necesidades con los aportes alimentarios? ¿Cómo se encuentra la curva de crecimiento? Discutir la evaluación con el equipo clínico, incluyendo a enfermeros, farmacéuticos, nutricionistas, médicos y otros miembros del equipo multidisciplinario. No olvidar explicar a los padres los fundamentos del uso de suplementos y fortificadores y brindar una interpretación del progreso de crecimiento.

EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO EN EL FUTURO

El abordaje ABCDE puede ser completado al lado de la cuna y usado para cada paciente en la UCIN. Actualmente, esto podría ser facilitado como un documento corto (vea el material suplementario 1 *online*), pero también puede ser incorporado en los registros médicos electrónicos. A pesar de reconocer la importancia de un buen estado nutricional para todos los niños, los avances tecnológicos de los cuidados en la UCIN rara vez se dirigen a la nutrición. Los nuevos *softwares* pueden grabar los aportes dietarios con un simple escaneo del código de barras de las soluciones (NP y leche) y calcular los aportes de nutrientes al multiplicar por el volumen administrado en la jeringa de la bomba. Los aportes pueden ser presentados gráficamente. En los próximos 10 años, es posible que veamos la integración de técnicas metabólicas utilizando materia fecal y orina para predecir enfermedades como la enterocolitis necrotizante,²¹ así como para realizar evaluaciones del gasto energético y la composición corporal al lado de la cuna del paciente. Hasta entonces, la lapicera, el papel y la calculadora son todo lo que necesitamos. ■

REFERENCIAS

1. Embleton ND, Cleminson J, Zalewski S. What growth should we aim for in preterm neonates? *Paediatr Child Health*. 2017;27(1):18-22.
2. Embleton ND, van den Akker CHP. Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. *Semin*

- Perinatol.* 2019;43(7):151154.
3. Moore GF, Audrey S, Barker M, Bond L, et al. Process evaluation of complex interventions: medical Research Council guidance. *BMJ.* 2015;350:h1258.
 4. Rozé J-C, Darmaun D, Boquien C-Y, Flamant C, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and lift. *BMJ Open.* 2012;2(2):e000834.
 5. Makrides M, Uauy R. LCPUFAs as conditionally essential nutrients for very low birth weight and low birth weight infants: metabolic, functional, and clinical outcomes-how much is enough? *Clin Perinatol.* 2014;41(2):451-61.
 6. Williams FLR, Ogston S, Hume R, Watson J, et al. Supplemental iodide for preterm infants and developmental outcomes at 2 years: an RCT. *Pediatrics.* 2017;139(5):e20163703.
 7. Stettler N. Nature and strength of epidemiological evidence for origins of childhood and adulthood obesity in the first year of life. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(7):1035-43.
 8. Johnson MJ, Wiskin AE, Pearson F, Beattie RM, Leaf AA. How to use: nutritional assessment in neonates. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015;100(3):147-54.
 9. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med.* 1998;17(4):407-29.
 10. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics.* 2001;107(2):270-3.
 11. Puntis J, Hojsak I, Ksiazek J. ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: organizational aspects. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2392-2400.
 12. Strømmen K, Blakstad EW, Moltu SJ, Almaas AN, et al. Enhanced nutrient supply to very low birth weight infants is associated with improved white matter maturation and head growth. *Neonatology.* 2014;107(1):68-75.
 13. Domellöf M, Szitanyi P, Simchowicz V, Franz A, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: iron and trace minerals. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2354-9.
 14. Gerasimidis K, Bronsky J, Catchpole A, Embleton N, et al. Assessment and interpretation of vitamin and trace element status in sick children: a position paper from the European Society for paediatric gastroenterology hepatology, and nutrition Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(6):873-81.
 15. Tinnion RJ, Embleton ND. How to use... alkaline phosphatase in neonatology. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2012;97(4):157-63.
 16. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(5):F560-6.
 17. Embleton ND. Galvanised by a rash diagnosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2004;89:ep40-5.
 18. Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med.* 2016;374(12):1111-22.
 19. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85-91.
 20. Renfrew MJ, Craig D, Dyson L, McCormick F, et al. Breastfeeding promotion for infants in neonatal units: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2009;13(40):1-146, iii-iv.
 21. Stewart CJ, Nelson A, Treumann A, Skeath T, et al. Metabolomic and proteomic analysis of serum from preterm infants with necrotising enterocolitis and late-onset sepsis. *Pediatr Res.* 2016;79(3):425-31.

Prueba tus conocimientos

1. **El objetivo principal del manejo nutricional es:**
 - A. Normalizar los valores o concentraciones séricas.
 - B. Mejorar el estado nutricional.
 - C. Maximizar la ganancia de peso.
 - D. Asegurar que los recién nacidos se mantengan en su percentil de peso al nacer.
 2. **Durante una enfermedad aguda (por ej. sepsis o enterocolitis necrotizante) el manejo nutricional debería:**
 - A. Aumentar el aporte de macronutrientes para evitar el catabolismo proteico.
 - B. Mantener el aporte de nutrientes, pero con menor aporte de líquidos.
 - C. Reducir el aporte de aminoácidos, pero mantener los de lípidos e hidratos de carbono.
 - D. Considerar reducir el aporte de macronutrientes transitoriamente.
 3. **¿Cuáles de las siguientes opciones son correctas?**
 - A. La proteína produce alrededor de 9 kcal/g de energía.
 - B. Los lípidos producen alrededor de 9 kcal/g de energía.
 - C. Los hidratos de carbono producen alrededor de 4 kcal/g de energía.
 - D. Los requerimientos de proteínas en recién nacidos prematuros son de 3,5-4 g/kg/día aproximadamente.
 - E. Los requerimientos de energía en recién nacidos prematuros son de 90-110 kcal/kg/día aproximadamente.
 4. **¿Cuáles de las siguientes opciones son correctas?**
 - A. Las proteínas o la albúmina séricas son indicadores útiles del aporte proteico.
 - B. El calcio sérico es un marcador útil del aporte de calcio.
 - C. El fósforo sérico es un marcador útil de la ingesta de fósforo.
 - D. La ferritina sérica es un marcador útil del requerimiento de hierro.
 5. **La leche humana contiene**
 - A. Factor de crecimiento parecido a la insulina 1.
 - B. Lactoferrina.
 - C. Oligosacáridos de la leche humana.
 - D. Ácido docosahexaenoico.
 - E. Insulina.
-

Respuestas del cuestionario

- a) Falsa, b) Verdadera, c) Falsa, d) Falsa.
 - a) Falsa, b) Falsa, c) Falsa, d) Verdadera.
 - a) Falsa, b) Verdadera, c) Verdadera, d) Verdadera, e) Falsa.
 - a) Falsa, b) Falsa, c) Verdadera, d) Verdadera.
 - a) Verdadera, b) Verdadera, c) Verdadera, d) Verdadera, e) Verdadera.
-

APÉNDICE

Planillas

Evaluación de nutrición y crecimiento

Ejemplo

Completado por: *Ana Guzman.*Rol: *Enfermera*Fecha: *26/8/21*

	Fecha de nacimiento	Percentilo *	Más reciente	Percentilo *	Aumento
Fecha	<i>16/07/2021</i>		<i>26/07/2021</i>		<i>Incremento en la última semana</i>
Peso	<i>1020 gramos</i>		<i>1020 gramos</i>		<i>g/kg/día</i>
PC	<i>35,5 cm</i>		<i>35,7 cm</i>		<i>cm/semana</i>
Talla	<i>Olvidado! Cm</i>		<i>Cm</i>		<i>cm/semana</i>

* Registre el percentil más cercano; ej. <10°, >3°, etc.

BIOQUÍMICA	mEq/l	Fecha	Comentarios
Sodio	<i>136 mEq/l</i>	<i>26/04/2021</i>	<i>Se agregó aporte extra en la NPT</i>
Fosfato			
* Hemoglobina	<i>10,6 g/dl</i>		<i>Transfundido ayer</i>
*			

* Considere hemoglobina, urea, albúmina, calcio, proteína C reactiva, fosfatasa alcalina, nivel de nutrientes específicos.

DIETA: aportes reales recibidos en las últimas 24 horas completas. Peso kg

PARENTERAL	Volumen (ml)	ml/kg A	Calorías/ml B	kcal/kg/día A x B	Proteínas/ml C	g/kg/día A x C
Composición						
Otros						
Lípidos						

LECHE *	Volumen (ml)	ml/kg A	Calorías/ml B	kcal/kg/día A x B	Proteínas/ml C	g/kg/día A x C
Leche extraída	148	140	0,65	91 kcal	0,012	1,68 g
Leche fortificada			0,80		0,022	
Fórmula ...			0,80		0,03	
Fórmula ...			0,80		0,025	
Fórmula ...			0,67		0,018	
Otros						
Total ingresos NPT + leche				91 kcal		1,68 g

* Si no recibe aporte enteral por >2 semanas, realizar consulta con nutricionista y considerar la medición de las concentraciones de micronutrientes.

CLÍNICA

CONDICION		COMENTARIOS
Sepsis aguda/ECN	Disminución AA	Tuvo una infección por <i>S. epidermidis</i> ; ahora está mejor.
Ostoma/ incremento de pérdidas		Normal.
ECP/DBP establecida		No.
Rash/ lenta cicatrización de heridas		
Oros		

Tratamientos actuales (marque con un círculo):

Probióticos Sodio Vitaminas Fósforo Calcio Hierro Fortificadores Otros*

* Por ej. aportes adicionales de vitaminas (ej. ADEK), bloqueantes H2/inhibidores de bomba de protones, ácido ursodesoxicólico, loperamida, colestiramina.

ENTORNO AMBIENTAL Y EVALUACIÓN

A- CRECIMIENTO. Aceptable Sub óptimo

Tabla de Percentiles Local Fenton INTERGROWTH 21

Comentarios/ acciones: *Ha perdido peso*

B- BIOQUÍMICA. Aceptable. Sub óptimo.

Lab. pedido: Urea/electrolitos Óseo Hepatograma Micronutrientes

C- Clínica. Comentarios adicionales: *Luce bien*

D. Dieta: Aceptable. Sub óptimo.

Iniciar tratamientos: Probióticos Na⁺ PO⁴⁻ Vitamina Fortificadores Hierro

Suplementos de rutina	Cuando comenzar
Probióticos	>20-30 ml/kg/día de tolerancia enteral.
Vitaminas	>100 ml/kg/día de tolerancia enteral (no se necesita esperar el aporte enteral total).
* Fortificadores	Aporte completo de leche humana por >2 días.
* Hierro	Aporte completo de leche humana Y >3 semanas de edad Y sin transfusiones en los últimos 7 días.

* Requeridos cuando el aporte de leche humana es >50 % del volumen total aportado.

E- Entorno

Acción/ Proceso	Comentarios
¿La madre fue apoyada activamente para la extracción de leche?	El equipo de lactancia la visitó la semana pasada. Solicitar que la vuelvan a ver.
Si recibía alimentación continua, ¿se pudo pasar a gavage?	Si
¿El niño demuestra señal de hambre?	No
¿Ayudaría consultar una nutricionista?	No

Progreso de peso		Aportes	Parenteral	Enteral o mixto
<30 sem.: 17-21 g/kg/día		Energía	90-110 kcal/kg/día	110-135 kcal/kg/día
>32 sem.: 15 g/kg/día		Proteínas	3,5 g/kg/día	3.5-4,5 g/kg/día

El crecimiento es mejor evaluado cuando lo volcamos en la tabla de percentiles en períodos de tiempo de al menos 1 semana.

Nutrición Parenteral	Calorías/ml	Proteínas/ml	Leche/Fórmula	Calorías/ml	Proteínas/ml
NPT estándar 7,5 %	0,37	0,018	LH	0,65	0,012
			Fórmula ...		
			Fórmula ...		

LANCET CHILD ADOLESC HEALTH. 2018 OCT;2(10):715-725.

Vigabatrin con tratamiento hormonal versus tratamiento hormonal exclusivo para los espasmos infantiles: resultados a los 18 meses de un estudio abierto, aleatorizado, controlado

Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial

O'Callaghan FJK, Edwards SW, Dietrich Alber F, Cortina Roja M, et al.

RESUMEN

Los espasmos infantiles constituyen una forma grave de encefalopatía epiléptica. En el estudio internacional colaborativo sobre epilepsia infantil (ICISS por su sigla en inglés) se mostró que la combinación de vigabatrin con tratamiento hormonal fue más efectiva que el tratamiento hormonal exclusivo, en detener los espasmos entre los días 14 y 42 de tratamiento. En este seguimiento planificado, el objetivo fue evaluar si la terapia combinada se asociaba con mejoría en el desarrollo y control de la epilepsia a los 18 meses de edad.

Métodos: en el estudio ICISS, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado, los niños fueron enrollados en 102 hospitales (3 de Australia, 11 de Alemania, 2 de Nueva Zelanda, 3 de Suiza y 83 del Reino Unido). Los niños elegibles tenían un diagnóstico clínico de espasmos infantiles y una hipsarritmia (o similar) en el electroencefalograma (EEG) no más de 7 días antes del enrolamiento. Los participantes fueron aleatorizados (1:1) por un sitio web seguro, a recibir tratamiento hormonal con vigabatrin o tratamiento hormonal exclusivo. Si los padres consentían, había otra aleatorización secundaria (1:1) del tipo de tratamiento hormonal (prednisolona o tetracosactide depot). La aleatorización en bloques se estratificó para tratamiento hormonal y riesgo de deterioro del desarrollo. Los padres y los médicos no fueron enmascarados al tratamiento, pero los investigadores que evaluaron la epilepsia y el desarrollo a los 18 meses no conocían el tratamiento asignado. Las dosis mínimas eran para prednisolona, 10 mg, 4 veces por día, o tetracosactide depot 0,5 mg (40 UI) en días alternados con o sin vigabatrin oral, 100 mg/kg/día.

El resultado principal a los 18 meses fue el

desarrollo, evaluado con el puntaje compuesto de las Escalas de Conductas Adaptativas de Vineland (*Vineland Adaptive Behaviour Scales - VABS*).

Los resultados secundarios fueron la presencia o ausencia de convulsiones epilépticas o espasmos infantiles en los 28 días previos, registrados por los padres y los cuidadores, y el uso de cualquier antiepiléptico (incluso dieta cetogénica) en los 28 días previos. El análisis se hizo por intención de tratamiento. El estudio se anotó en el registro ISRCTN, número 54363174, y en EudraCT, número 2006-000788-27.

Resultados: entre el 7 de marzo de 2007 y el 22 de mayo de 2014, 766 niños fueron evaluados y, de ellos, 377 fueron aleatorizados a terapia hormonal con vigabatrina (n = 186) o terapia hormonal sola (n = 191). Se evaluaron 362 lactantes para determinar los resultados del desarrollo y la epilepsia a los 18 meses, 181 en cada grupo de tratamiento. Las puntuaciones medias de la VABS no difirieron significativamente entre el grupo de terapia combinada y el grupo de terapia hormonal sola (73,9 [DE 1,3] vs. 72,7 [1,4], diferencia -1,2 [IC95% -4,9 a 2,6], p = 0,55). La presencia de epilepsia en la evaluación a los 18 meses fue similar en ambos grupos de tratamiento (54 [30,0 %] de 180 lactantes que recibieron terapia combinada vs. 52 [29,2 %] de 178 que recibieron terapia hormonal sola; diferencia 0,8 % [IC95%: -8,8 a 10,4], p = 0,90). La presencia de espasmos también fue similar en ambos grupos de tratamiento (27 [15,0 %] de 180 lactantes en terapia combinada vs. 28 [15,7 %] de 178 en terapia hormonal sola; diferencia 0,7 % [IC95% -6,9 a 8,3], p = 0,85). En la evaluación de 18 meses, 158 (44,1 %) de 358 bebés estaban recibiendo algún tipo de tratamiento antiepiléptico. El control inicial de los espasmos entre los días 14 y 42 de tratamiento se asoció con puntuaciones VABS medias más altas a los 18 meses (79,1 [DE 1,2] vs. 63,2 [1,1], diferencia 15,9 [IC95% 12,4 a 19,5], p < 0,001) y con una mayor probabilidad de ausencia de convulsiones a los 18 meses (en 39 [17,0 %] de 229 lactantes que lograron el cese del espasmo frente a 67 [51,9 %] de 129 que no, diferencia 34,9 % [24,8 a 45,0], p < 0,001). El aumento del tiempo de espera hasta el tratamiento se asoció con puntuaciones VABS más bajas (análisis de varianza: F [4,354] = 6,38, p < 0,001) y peores resultados de la epilepsia (p = 0,023).

Interpretación: la terapia combinada no

produjo mejores resultados en el desarrollo o la epilepsia a los 18 meses. Sin embargo, la respuesta clínica temprana al tratamiento se asoció con mejores resultados en el desarrollo y la epilepsia a los 18 meses. Un tiempo de espera más prolongado hasta el tratamiento se asoció con peores resultados. Por lo tanto, el diagnóstico rápido y el tratamiento efectivo de los espasmos infantiles podrían mejorar los resultados.

COMENTARIO

Los espasmos infantiles o síndrome de West (SW), es una grave encefalopatía epiléptica de inicio fundamentalmente durante el primer año de vida y se asocia con una mala evolución, tanto desde el punto de vista epiléptico como madurativo. Se caracteriza por la triada de espasmos epilépticos, un electroencefalograma característico (hipsarritmia) y en algunas oportunidades con una regresión madurativa, criterio que puede estar ausente.

Como todo síndrome es secundario a numerosas patologías, desde una grave encefalopatía hipóxica-isquémica a una lesión focal restringida, incluyendo síndromes genéticos y errores congénitos del metabolismo entre otras. Dada la mala evolución del síndrome tanto en los aspectos de la epilepsia residual como del compromiso madurativo, el tratamiento del SW ha sido siempre un tema de debate que se vio intensificado con la aparición del vigabatrin tanto por la buena respuesta que mostraron pacientes con SW especialmente relacionados con esclerosis tuberosa, como por sus efectos tóxicos sobre la retina.

El trabajo publicado por O'Callaghan FJ y col. (2018)¹ es la continuación que el mismo grupo de investigadores publicó sobre la efectividad del tratamiento hormonal vs. tratamiento con vigabatrin en pacientes con SW. (O'Callaghan FJ. 2017).²

Las principales conclusiones de estos dos trabajos son:

1. El tratamiento combinado de vigabatrin y hormonal es más efectivo que el tratamiento hormonal exclusivo tanto para controlar los espasmos entre los 14 y 42 días del inicio del tratamiento como para la mejoría electroclínica.
2. El estudio no pudo demostrar diferencias entre ambas modalidades terapéuticas en la evolución de la epilepsia o del neurodesarrollo evaluado a los 18 meses del inicio del tratamiento.
- 3) Un precoz diagnóstico y rápido inicio del tratamiento se asocia con un mejor pronóstico a largo plazo.

Estos dos trabajos han sido realizados por el "Estudio internacional colaborativo sobre espasmos infantiles" (ICISS por su sigla en inglés) y es el ensayo terapéutico más numeroso en pacientes con SW por lo que sus conclusiones merecen ser tenidas en consideración.

Considerar que movimientos sutiles y estereotipados en lactantes, por otra parte, sanos, pueden ser espasmos epilépticos.

Hugo A. Arroyo

Neuropediatra

Consultor, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan

REFERENCIAS

1. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, Cortina Borja M., et al. Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2(10):715-25.
2. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16(1): 33-42.

AÑO XVIII

ENERO-FEBRERO DE 1947

TOMO XXVII, Nº 1-2

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

*Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría**Trabajo del Servicio de Neuropsiquiatría y Endocrinología del Hosp. de Niños (Sala 17)
Jefe: Dr. Aquiles Gareiso*EL EMPLEO DEL CARBOGENO EN LAS ENCEFALOGRAFIAS
EN LA INFANCIA

POR LOS

DRES. F. ESCARDÓ y PEDRO O. SAGRERAS

Los sucesivos trabajos de Jorge, Cárrega Casaffousth y Brage¹ y especialmente de estos dos últimos, han promovido el interés sobre el empleo del carbógeno en terapéutica neurológica, así como estudiado las variaciones y circunstancias farmacodinámicas y fisioterapéuticas de su aplicación. Tales trabajos deben ser leídos con especial interés como un aporte original y pormenorizado al tema. No podemos seguir en todas sus líneas el entusiasmo de sus autores sobre el éxito curativo en procesos tales como las hemiplejías infantiles y en cuadros como las epilepsias, en los que según nuestra experiencia los resultados son siempre precarios, relativos y pasajeros, como lo permite comprender la naturaleza anatómo-patológica de tales trastornos y para la epilepsia, la condición multívoca de las causas originarias, pero, no quiere ello decir que no haya que utilizar el carbógeno en el conjunto de los recursos a que ha de echarse mano ante dichas enfermedades. Tampoco se nos aparece como un fenómeno nuevo o llamativo el que los autores denominan "narcolepsia experimental humana". Habiendo abolido desde un principio la anestesia para practicar neumoencefalografías en la infancia, observamos como un hecho habitual que todos los enfermos y no sólo los epilépticos, se dormían profundamente con la apariencia del sueño natural, en un determinado momento de la introducción del aire, cuya cantidad variable con la edad y el volumen craneano del sujeto (microcefalias, hidrocefalias) no era en la segunda infancia menor de 80 c.c.; ese sueño se prolongaba entre dos y diez horas facilitando en un todo la obtención de las placas radiográficas. En nuestra experiencia con aire, que ya pasa de las tres-

cientas encefalografías en niños, en sólo tres o cuatro casos no se produjo el sueño y en esos casos (casi siempre grandes hidrocefalias) el postoperatorio fué irregular y accidentado. Estas circunstancias quedaron consignadas en el trabajo de una de nosotros (Sagreras²) publicado en 1942 y nos obligan a discrepar con los autores en cuanto consideran indicada la anestesia cuando se usa aire e innecesaria cuando se emplea carbógeno, habiendo nosotros ya dejado establecido en disidencia con todas las publicaciones sobre el tema, que la anestesia no era necesaria pues que el sueño que la introducción del gas determina siempre bastaba para los fines radiográficos y sosteniendo que el estado vigil con que se inicia la operación permite un control mucho más afinado de los accidentes iniciales y sobre todo de la intolerancia precoz a la inyección de gas que, aunque con rarísima frecuencia, se encuentra alguna vez sobre todo en procesos neurológicos agudos.

Hechas estas salvedades, el sólo fin de este trabajo es el de documentar nuestra opinión de que como medio de contraste radiológico, el carbógeno tiene todas las ventajas y ninguno de los inconvenientes del aire que empleábamos habitualmente; no nos referiremos a las circunstancias metabólicas sobre las que no hemos cumplido estudios particulares, limitándonos al aspecto clínico de la operación. Para ello hemos hecho el examen comparativo de dos series tomadas del historial clínico sin selección de ninguna especie; en la primera el gas empleado fué el aire, en la segunda el carbógeno*. Desde el punto de vista de la visibilidad de las placas los resultados a igual volumen son del todo comparables; en cuanto al postoperatorio resulta mucho mejor cuando se emplea el carbógeno; los vómitos, la cefalea, el malestar general y la fiebre se atenúan en mucho y en ocasiones no se presentan en forma clínicamente apreciable. Placas obtenidas en forma seriada nos han permitido, con la inestimable colaboración del distinguido radiólogo doctor Sofio Calisti, comprobar que las imágenes gaseosas desaparecen mucho antes con carbógeno que con aire, a punto tal que con el primer gas la clásica toma a las 24 horas resulta inútil, pues las placas sólo muestran alguna pequeña burbuja. Otra gran ventaja del carbógeno reside que no es necesario substituir con él el líquido céfalorraquídeo volumen a volumen, como es de estricta técnica con el aire, ni proceder por pequeñas dosis; el carbógeno (sin duda por su condición de "gas fisiológico") permite sin inconvenientes sobrepasar las cantidades de líquido extraído. El criterio manométrico propuesto por Cárrega y Brage no tiene aplicación en la infancia porque si el niño llora, como es habitual en los momentos iniciales, las cifras carecen de exactitud y sobre todo porque como lo hemos anotado repetidamente³, no se tienen datos fijos y fide-

* Es sabido que se llama convencionalmente carbógeno a una mezcla de 95 partes de oxígeno y 5 de anhídrido carbónico.

dignos sobre la tensión raquídea normal en las distintas etapas del crecimiento.

En nuestro historial figuran dos casos en los que en el mismo niño se efectuaron en épocas distintas encefalografías con aire y con carbógeno; la comparación resulta interesante para los fines de este artículo. En la historia 3.035, 75 c.c. de aire bastaron para producir 38° de fiebre y grandes cefaleas el día de la operación, mientras que 150 c.c. de carbógeno fueron tolerados sin inconvenientes ni consecuencias; en el caso 3.096 sólo fué posible introducir 60 c.c. de aire debiendo abandonarse la operación por vómitos, cefalea insoportable, sudoración intensa y bradicardia; en una sesión posterior el mismo niño toleró, sin inconvenientes 130 c.c. de carbógeno, si bien la reacción febril posterior fué mayor. Las tablas consignan los hechos principales que documentan este estudio.

En resumen: Considerando que los efectos terapéuticos del carbógeno están todavía lejos de ser categóricos y duraderos tenemos ya, como un hecho establecido que su empleo como medio de contraste encefalográfico es de tal modo ventajoso sobre el del aire habitualmente usado hasta ahora que debe sustituirlo definitivamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. "Sem. Méd. 1946; N° 43, 740; 1946, N° 46, 881; 1946, N° 49, 999 y 1946, N° 50, 1021.—2. "Arch. Arg. de Ped.", 1943, N° 14, pág 29.—3. La neumo-encefalografía en el lactante, 1 tomo. Ed. "El Ateneo", 1944.

Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2021

El siguiente listado incluye a los profesionales que realizaron la revisión de los trabajos enviados a *Archivos Argentinos de Pediatría*, desde el 1 de enero hasta el 10 de noviembre de 2021.

La dirección editorial les agradece profundamente a todos la muy importante tarea realizada y les expresa un especial reconocimiento a su dedicación y responsabilidad.

<i>Aberastury, Marina</i>	<i>Caletti, María Gracia</i>	<i>Di Lalla, Sandra</i>
<i>Abeyá Gilardon, Enrique</i>	<i>Calvari, Miriam</i>	<i>Di Nunzio, Clara</i>
<i>Agüero, Gonzalo</i>	<i>Cammarata Scalisi, Francisco</i>	<i>Di Pinto, Diana</i>
<i>Alarcon, Guillermo</i>	<i>Cardigni, Gustavo</i>	<i>Dicembrino, Manuela</i>
<i>Alconada, Tomás</i>	<i>Cardoso, Patricia</i>	<i>Diez, Blanca</i>
<i>Alda, Ernesto</i>	<i>Cargnel, Elda</i>	<i>Donato, Hugo</i>
<i>Alperovich, Ruth</i>	<i>Casanovas, Alejandra</i>	<i>Dujovne, Noelia</i>
<i>Álvarez, Fernando</i>	<i>Casanuevas, Enrique</i>	<i>Durán, Pablo</i>
<i>Alvarez-Pitti, Julio</i>	<i>Cassella, Ricardo</i>	<i>Durán Agüero, Samuel</i>
<i>Andrés, María Eugenia</i>	<i>Castera, José</i>	<i>Durand, Consuelo</i>
<i>Araujo, Beatriz</i>	<i>Cazalas, Mariana</i>	
<i>Arbio, María</i>	<i>Cedola, María Alejandra</i>	<i>Eisele, Guillermo</i>
<i>Arcuri, Carlos</i>	<i>Ceriotto, Mariana</i>	<i>Elías Costa, Christian</i>
<i>Armando, Romina</i>	<i>Cervini, Andrea</i>	<i>Elmo, Mario</i>
<i>Arpi, Lucrecia</i>	<i>Chiapero de Gamio, María Susana</i>	<i>Enz, Paula</i>
<i>Arroyo, Hugo</i>	<i>Chuit, Roberto</i>	<i>Erazo Torriceli, Ricardo</i>
<i>Ayub, Juan</i>	<i>Ciancaglini, Agustín</i>	<i>Esandi, María Eugenia</i>
	<i>Ciruzzi, Susana</i>	<i>Espínola, Fidencia</i>
<i>Balbi, Viviana</i>	<i>Clerico Mosina, Paola</i>	<i>Euliarte, Cristina</i>
<i>Balestracci, Alejandro</i>	<i>Coarasa, Alejandra</i>	<i>Exeni, Andrea</i>
<i>Barboni, Graciela</i>	<i>Coirini, Marcelo</i>	<i>Eymann, Alfredo</i>
<i>Barrios, Patricia</i>	<i>Contreras, Fernando</i>	
<i>Bertini, Carolina</i>	<i>Cossio-Bolaños, Marco</i>	<i>Fariña, Diana</i>
<i>Blanco, Ana</i>	<i>Costanzo, Mariana</i>	<i>Ferolla, Fausto</i>
<i>Bonany, Pablo</i>	<i>Crowe, Cecilia</i>	<i>Ferraro, Mabel</i>
<i>Bosio, Santiago</i>	<i>Cuestas, Giselle</i>	<i>Ferreriros Gago, María</i>
<i>Bossi, Lucrecia</i>	<i>Curi, Claudia</i>	<i>Ferrucci, Gladys</i>
<i>Botto, Hugo</i>	<i>Cuttica, Rubén</i>	<i>Finkelstein, Juliana</i>
<i>Bozzola, César</i>		<i>Flores, Rosana</i>
<i>Brener Dik, Pablo</i>	<i>D'Alessandro, Virginia</i>	<i>Furnes, Raquel</i>
<i>Bruey, Silvina</i>	<i>Dackiewicz, Nora</i>	
<i>Brunetto, Oscar</i>	<i>De Carli, Analía</i>	<i>Gagnetten, Juan</i>
<i>Bruno, Miriam</i>	<i>De Cristófano, Analía</i>	<i>Galletti, María</i>
<i>Buompadre, María Celeste</i>	<i>De Lillo, Leonardo</i>	<i>Galluzzo Mutti, Laura</i>
<i>Busaniche, Julio</i>	<i>De Vito, Eduardo</i>	<i>Garay, Stella Maris</i>
<i>Busquet, Laura</i>	<i>Del Pino, Mariana</i>	<i>García Lizziero, Mauricio</i>
	<i>Del Río, Ramiro</i>	<i>Giachetti, Ana</i>
<i>Cabrerizo, Silvia</i>	<i>Del Valle, Miguel</i>	<i>Giglio, Norberto</i>
<i>Caino, Silvia</i>	<i>Deregibus, Inés</i>	<i>Giúdice, Lidia</i>

Goldfarb, Guillermo	Lonegro, Leopoldo	Pappolla, Rosa
Gómez Traverso, Raúl	López, Susana	Paricio Talayero, José
González, Norma	López, Eduardo	Parisi, Claudio
González, Natalia	López Álvarez, José	Paulin, Patricia
González, Fernando	López Osornio, Alejandro	Pérez, Augusto
González, Lucio	Lozano, Alejandro	Pérez, Adriana
González Negri, María Rosa		Pérez Marc, Gonzalo
Grañana, Nora	Maccario, Fernanda	Pérez Moreno, Jimena
Grees, Susana	Maccarrone, Alejandro	Perinetti, Andrea
Grinenco, Sofía	Machado, Karina	Perroni, Carlos
Groisman, Boris	Malerba, María Cristina	Plaza-Díaz, Julio
Grunfeld, Beatriz	Manrique Olivares, Diego	Pochetti, Juliana
Gutiérrez, Marcela	Mansilla, Celeste	Ponczosznik, Mario
	Mantese, Beatriz	Portillo Medina, Santiago
Hassam, Amal	Marantz, Pablo	Prieto, Myriam
Heinen, Fernando	Martinez Baquero, Lizeth	
Hiebra, María del Carmen	Martinitto, Roxana	Quesada, Javier
Houdek, Ana	Meni Battaglia, Luciana	Quintana, Susana
Hugo, Ayelén	Meritano, Javier	
	Molledo, José	Ramirez, Flavia
Indart de Arza, Javier	Monteverde, Ezequiel	Ramonet, Margarita
Iolster, Tomás	Monteverde, Marta	Ramos Mejía, Rosario
Izaguirre, María José	Mora, Mabel	Rangel Flores, Yolanda
	Morales, Guillermo	Rapetti, María Cristina
Juchli, Mariana	Moreno, Florencia	Razetti, Juan Carlos
Justich, Pablo	Moreno, Guillermo	Reusmann, Aixa
	Moreno, Laura	Ripeau, Diego
Katsicas, María Martha	Morilla, Antonio	Rocca, Ana Marcela
Kazelian, Patricia	Mouesca, Juan Pablo	Rodríguez, Hugo
Keller, Rodolfo	Moyano, Mónica	Rodríguez, Susana
Kelmansky, Diana		Rodríguez, Ricardo
Khon Loncarica, Guillermo	Navarro, Lucas	Rodríguez Azrak, María Sol
Klappenbach, Héctor	Neira, Pablo	Rosanova, María Teresa
Kofman, Carlos	Neyro, Silvina	Rose, Adriana
Krasnoff, Carina	Nieto, Ricardo	Rosental, Carlos
Krynski, Laura	Nieves, Noelia	Rosso, Diego
	Ninomiya, Inés	Roussos, Adriana
Larcade, Ramón		Rovirosa, Alicia
Larripa, Irene	Olivieri, María Alejandra	Rubin, Bruce
Latorre Román, Pedro	Orio, Mónica	Rubinstein, Anahí
Laube, Gerardo	Ormaechea, María	Rubio Longo, María
Lejarraga, Horacio	Ortiz, Gustavo	Ruvinsky, Raúl
Leschinsky, Viviana	Ortiz, Gonzalo	
Leske, Viviana	Ossorio, Fabiana	Sagaró del Campo, Nelsa
Lev, Débora		Salas, Gisela
Liberatore, Diana	Palladino, Marcela	Salgado, Gladys
Liberto, Daniel	Panattieri, Néstor	Salim, Maximiliano

Sánchez, Florencia
Saracco, Aldo
Scatolini, María Laura
Schteinschnaider, Ángeles
Selandari, Jorge
Setton, Débora
Sívori, Gustavo
Smith, Silvina
Soria, Rose Mari
Sotelo, Catrion
Soto Conti, Constanza

Spini, Roxana
Sposito, Lucía
Stefano, Eduardo
Tablado, Analía
Tarres, María
Toca, María del Carmen
Torres, Fernando
Torres, Silvio
Trentadue, Julio
Trifone, Liliana

Truszkowski, Martín
Vagni, Rosana
Valeggia, Claudia
Vericat, Agustina
Voyer, Luis
Waisman, Mónica
Zubiri, Cecilia

Colaboradores de la sección *Artículos seleccionados* del año 2021

Los Editores de *Archivos Argentinos de Pediatría* expresamos nuestro agradecimiento a aquellos profesionales que colaboraron con sus comentarios publicados durante el año 2021 y hacen posible la presencia de esta sección.

Agüero, Gonzalo
Ensinck, Gabriela
García Roig, Cristian
Gentile, Ángela
Giglio, Norberto
González, Norma E.
Guerdile, María José

Herbón, Fabiana
Leske, Vivian
Lonegro, Leopoldo
Moreno, Laura Beatriz
Muntadas, Javier
Pereira, Gustavo
Rentería, Fernando

Serra, María Elina
Tenembaum, Silvia N.
Toca, María del Carmen
Vain, Néstor E.
Vidaurreta, Santiago M.
Zagalsky, Patricia
Zunana, Cecilia
