



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

Conferencia de Cambio Climático COP27: se necesita una acción urgente para África y el mundo
L. Atvoli, et al.

Comentarios

Prácticas alimentarias en contexto: claves para una mejor nutrición
M. E. Serra

Transición de pacientes pediátricos al cuidado médico del adulto: una asignatura pendiente
V. Aguerre

Artículos originales

Evaluación de las ingestas dietéticas y prácticas alimentarias en niños de 6 a 23 meses en una localidad del noreste argentino
J. P. Spipp, et al.

Escorpionismo en pediatría: estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de factores predictores de gravedad
S. Suasnábar, et al.

Dengue más allá del trópico: estudio de series temporales 2015-2016 versus 2019-2020 en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires
G. Berberian, et al.

Itinerarios de tratamiento según las narrativas de madres y padres de niños y niñas con discapacidad secundaria a trastornos del neurodesarrollo
C. Puga, et al.

Experiencia del proceso de transición de adolescentes con enfermedades crónicas desde la atención pediátrica a la atención de adultos en un hospital general
S. Vainman, et al.

Sobrecrecimiento lateral aislado - caracterización auxológica y clínico-radiológica de una cohorte de 76 casos de un único centro
M. J. Romaris, et al.

Comunicación breve

Encuesta sobre usos y prácticas de Doppler transcraneal en pacientes neurocríticos en unidades de cuidados intensivos pediátricos de Argentina
L. V. Figueroa, et al.

Artículo especial

Principios básicos de ecografía pulmonar en neonatología
S. Fernández Jonusas, et al.

Actualización

Actualización del enfoque paliativo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
A. García-Salido, et al.

Reportes de casos

Educación médica

Clima del aprendizaje y autopercepción de empatía en residencias médicas de un hospital universitario: un estudio de corte transversal
M. N. Mandel, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?

Pénfigo vulgar mucoso neonatal
R. Herrero

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Ensayo estadístico sobre valores sanguíneos en lactantes sanos y enfermos
J. J. Murtagh, et al.

Libros

Trilogía del Linfedema en Pediatría
C. M. Papendieck

Cartas al editor

SUPLEMENTO 4

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Prematuridad tardía: recomendaciones para el seguimiento a largo plazo
L. Bossi, et al.

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

Producción gráfica

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

ideografica1988@gmail.com

Editor

Dr. Fernando Ferrero

Editora Asociada

Dra. Norma E. Rossato

Editores Asistentes

Dra. Verónica Aguerre

Dra. Paula Domínguez

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: Roxana Carbone

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: 8000 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

- 362 Conferencia de Cambio Climático COP27: se necesita una acción urgente para África y el mundo**
Lukoye Atwoli, Gregory E. Erhabor, Aiah A. Gbakima, Abraham Haileamlak, Jean-Marie Kayembe Ntumba, James Kigera, Laurie Laybourn-Langton, Bob Mash, Joy Muhia, Fhumulani Mavis Mulaudzi, David Ofori-Adjei, Friday Okonofua, Arash Rashidian, Maha El-Adawy, Siaka Sidibé, Abdelmadjid Snouber, James Tumwine, Mohammad Sahar Yassien, Paul Yonga, Lilia Zakhama, Chris Zielinski

Comentarios

- 365 Prácticas alimentarias en contexto: claves para una mejor nutrición**
María E. Serra
- 367 Transición de pacientes pediátricos al cuidado médico del adulto: una asignatura pendiente**
Verónica Aguerre

Artículos originales

- 369 Evaluación de las ingestas dietéticas y prácticas alimentarias en niños de 6 a 23 meses en una localidad del noreste argentino**
Jessica P. Spipp, Carola N. Riebersman, Franco P. Rivas, Edgardo L. Calandri, Claudia Albrecht
- 377 Escorpionismo en pediatría: estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de factores predictores de gravedad**
Santiago Suasnabar, Claudia Godoy, Andrea Forchino, Gustavo Armando
- 384 Dengue más allá del trópico: estudio de series temporales 2015-2016 versus 2019-2020 en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires**
Griselda Berberian, Guadalupe Pérez, Andrea Mangano, Daniela Borgia, Ana Buchovsky, Marina Costa, Cintia Fabbri, Victoria Luppo, Alicia S. Mistchenko, Verónica Deschutter, Claudia Botana, Soledad Martiren, Martín Brizuela, Ana P. Arias, María T. Rosanova
- 391 Itinerarios de tratamiento según las narrativas de madres y padres de niños y niñas con discapacidad secundaria a trastornos del neurodesarrollo**
Celeste Puga, Nahuel Braguinsky, Rocío Barrios, Andrés Pereira, Daniela Antinucci, Ayelén Quiroga, Adriana Davidowski
- 398 Experiencia del proceso de transición de adolescentes con enfermedades crónicas desde la atención pediátrica a la atención de adultos en un hospital general**
Sara Vainman, María M. Heller False Speiser, María L. Posadas Martinez, Lucía Pérez, María A. Aguirre, María C. Cortines Lapalma, María C. Sánchez, Valeria Mulli, Carmen L. De Cunto

- 405 Sobrecrecimiento lateral aislado - caracterización auxológica y clínico-radiológica de una cohorte de 76 casos de un único centro**
María J. Romaris, Silvia Caino, Paula Adamo, Virginia Fano

Comunicación breve

- 415 Encuesta sobre usos y prácticas de Doppler transcraneal en pacientes neurocríticos en unidades de cuidados intensivos pediátricos de Argentina**
Laura V. Figueroa, Germán H. Kaltenbach, Mauro E. Tassin, María M. Cárdenas

Artículo especial

- e246 Principios básicos de ecografía pulmonar en neonatología**
Silvia Fernández Jonusas, Carolina M. Cribioli, Alejandra S. De Gregorio, Carolina Giudice, Gonzalo Mariani, Cecilia M Acosta

Actualización

- e255 Actualización del enfoque paliativo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos**
Alberto García-Salido, Álvaro Navarro-Mingorance, Ricardo Martino-Alba, Monserrat Nieto-Moro

Reportes de casos

e264-e290

Educación médica

- 422 Clima del aprendizaje y autopercepción de empatía en residencias médicas de un hospital universitario: un estudio de corte transversal**
Mariel N. Mandel, Sergio Terrasa, Eduardo Durante

¿Cuál es su diagnóstico?

- 429 Pénfigo vulgar mucoso neonatal**
Romina Herrero

Artículos seleccionados

e291 Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

- e294 Ensayo estadístico sobre valores sanguíneos en lactantes sanos y enfermos**
Juan J. Murtagh, Carlos E. Martínez Castro Videla, Rosa M. Ferro, Herminia C. Ferro

Libros

- 432 Trilogía del Linfedema en Pediatría**
C. M. Papendieck

Cartas al editor

e359 -e360

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

- S88 Prematuridad tardía: recomendaciones para el seguimiento a largo plazo**
Lucrecia Bossi, Lidia Giudici, Gabriela Bertani, Patricia Fernández, Alejandro Maccarrone, Adriana Cattaino

Editorial (full text in e-version)

362 COP27 Climate Change Conference: urgent action needed for Africa and the world

Lukoye Atwoli, Gregory E. Erhabor, Aiah A. Gbakima, Abraham Haileamlak, Jean-Marie Kayembe Ntumba, James Kigera, Laurie Laybourn-Langton, Bob Mash, Joy Muhia, Fhumulani Mavis Mulaudzi, David Ofori-Adjei, Friday Okonofua, Arash Rashidian, Maha El-Adawy, Siaka Sidibé, Abdelmadjid Snouber, James Tumwine, Mohammad Sahar Yassien, Paul Yonga, Lilia Zakhama, Chris Zielinski

Comments (full text in e-version)

365 Feeding practices in context: keys for a better nutrition

María E. Serra

367 Transition to adult health care: an unfinished business

Verónica Aguerre

Original articles (full text in e-version)

369 Assessment of dietary intakes and feeding practices in children aged 6–23 months in a town in the Northeast region of Argentina

Jessica P. Spipp, Carola N. Riernersman, Franco P. Rivas, Edgardo L. Calandri, Claudia Albrecht

377 Pediatric scorpionism: a descriptive, cross-sectional, and retrospective study of predictors of severity

Santiago Suasnabar, Claudia Godoy, Andrea Forchino, Gustavo Armando

384 Dengue beyond the tropics: a time-series study comprising 2015–2016 versus 2019–2020 at a children's hospital in the City of Buenos Aires

Griselda Berberian, Guadalupe Pérez, Andrea Mangano, Daniela Borgia, Ana Buchovsky, Marina Costa, Cintia Fabbri, Victoria Luppó, Alicia S. Mistchenko, Verónica Deschutter, Claudia Botana, Soledad Martiren, Martín Brizuela, Ana P. Arias, María T. Rosanova

391 Therapeutic itineraries according to the narratives of parents of children with disabilities secondary to neurodevelopmental disorders

Celeste Puga, Nahuel Braguinsky, Rocío Barrios, Andrés Pereira, Daniela Antinucci, Ayelén Quiroga, Adriana Dawidowski

398 Experience with the transition process of adolescents with chronic diseases from pediatric to adult care in a general hospital

Sara Vainman, María M. Heller False Speiser, María L. Posadas Martínez, Lucía Pérez, María A. Aguirre, María C. Cortines Lapalma, María C. Sánchez, Valeria Mulli, Carmen L. De Cunto

405 Isolated lateralized overgrowth: clinical, radiological, and auxological characteristics of a single-site cohort of 76 cases

María J. Romaris, Silvia Caino, Paula Adamo, Virginia Fano

Brief report (full text in e-version)

415 Survey on the use and practice of transcranial Doppler ultrasound in neurocritical patients in pediatric intensive care Units in Argentina

Laura V. Figueroa, Germán H. Kaltenbach, Mauro E. Tassin, María M. Cárdenas

Special article (full text in e-version)

e246 Basic notions of lung ultrasound in neonatology

Silvia Fernández Jonusas, Carolina M. Cribioli, Alejandra S. De Gregorio, Carolina Giudice, Gonzalo Mariani, Cecilia M Acosta

Review (full text in e-version)

e255 Update on the palliative care approach at the pediatric intensive care unit

Alberto García-Salido, Álvaro Navarro-Mingorance, Ricardo Martino-Alba, Monserrat Nieto-Moro

Case reports

e264–e290

Medical education (full text in e-version)

422 Learning climate and self-perception of empathy in a teaching hospital's medical residency programs: a cross-sectional study

Mariel N. Mandel, Sergio Terrasa, Eduardo Durante

What is your diagnosis?

429 Neonatal mucous pemphigus vulgaris

Romina Herrero

Selected papers from current literature

e291 Abstracts and commentaries

Archivos 75 years ago

e294 Statistical analysis of hematometric values in healthy and sick infants

Juan J. Murtagh, Carlos E. Martínez Castro Videla, Rosa M. Ferro, Herminia C. Ferro

Books

432 Trilogía del Linfedema en Pediatría

C. M. Papendieck

Letters

e359–e360

SUPPLEMENT 4

SAP Committees and Working Groups

S88 Late preterm newborn: follow-up recommendations

Lucrecia Bossi, Lidia Giudici, Gabriela Bertani, Patricia Fernández, Alejandro Maccarrone, Adriana Cattaino

Conferencia de Cambio Climático COP27: se necesita una acción urgente para África y el mundo

COP27 Climate Change Conference: urgent action needed for Africa and the world

Las naciones con mayores ingresos deben intensificar el apoyo a África y los países vulnerables para abordar los impactos pasados, presentes y futuros del cambio climático.

El informe de 2022 del Panel Intergubernamental sobre el Cambio Climático (IPCC) pinta un panorama oscuro sobre el futuro de la vida en la tierra, caracterizado por el colapso de los ecosistemas, la extinción de especies y los peligros climáticos como olas de calor e inundaciones.¹ Todos ellos están vinculados a problemas de salud física y mental, con consecuencias directas e indirectas de aumento de la morbimortalidad. Existe un amplio acuerdo para evitar estos efectos catastróficos para la salud en todas las regiones del mundo, como argumentaron en forma conjunta 231 revistas de ciencias de la salud en 2021; el aumento de la temperatura global debe limitarse a menos de 1,5 °C en comparación con los niveles preindustriales.

Si bien el Acuerdo de París de 2015 describe un marco de acción global que incorpora la provisión de financiamiento climático a los países en desarrollo, este apoyo aún no se ha materializado.² COP27 es la quinta Conferencia de las Partes (COP) que se organiza en África desde su inicio en 1995. Antes de esta reunión, nosotros, como editores de revistas de ciencias de la salud de todo el continente, hacemos un llamado a la acción urgente para garantizar que sea la COP la que finalmente ofrezca justicia climática para África y los países vulnerables. Esto es esencial no solo para la salud de esos países, sino para la salud del mundo entero.

África ha sufrido en forma desproporcionada, aunque ha hecho poco para provocar la crisis

La crisis climática ha tenido un impacto en los determinantes ambientales y sociales de la salud en toda África, que produjo efectos devastadores para la salud.³ Los impactos en la salud pueden resultar directamente de los daños ambientales e indirectamente a través de efectos socialmente mediados.⁴ Los riesgos relacionados con el cambio climático en África incluyen inundaciones, sequías, olas de calor, reducción de la producción de alimentos y disminución de la productividad laboral.⁵

Las sequías en el África subsahariana se han triplicado entre 1970-79 y 2010-2019.⁶ En 2018, ciclones devastadores afectaron a tres millones de personas en Malawi, Mozambique y Zimbabue.⁶ En África occidental y central, las graves inundaciones provocaron mortalidad y migraciones forzadas por la pérdida de vivienda, tierras cultivadas y ganado.⁷ Los cambios en la ecología de los vectores provocados por las inundaciones y los daños a la higiene ambiental han producido un aumento de las enfermedades en el África subsahariana, con más casos de malaria, dengue, fiebre de Lassa, fiebre del Valle del Rift, enfermedad de Lyme, virus del Ébola, virus del Nilo Occidental y otras infecciones.^{8,9} El aumento del nivel del mar reduce la calidad del agua, lo que provoca enfermedades transmitidas por ese medio, incluidas las enfermedades diarreicas, una de las principales causas de mortalidad en África.⁸ El clima extremo daña el suministro de agua y alimentos, aumenta la inseguridad alimentaria y la desnutrición, y provoca 1,7 millones de muertes al año en África.¹⁰ Según la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, la desnutrición ha aumentado casi un 50 % desde 2012, debido al papel central que desempeña la agricultura en las economías africanas.¹¹ Los impactos ambientales y sus efectos colaterales también causan graves daños a la salud mental.¹² En total, se estima que la crisis climática ha destruido una quinta parte del producto bruto interno (PBI) de los países más vulnerables al cambio climático.¹³

El daño a África debería ser una preocupación suprema para todas las naciones. Esto se debe en parte a razones morales. Es muy injusto que las naciones más afectadas hayan contribuido menos a las emisiones globales acumuladas, que están impulsando la crisis climática y sus efectos cada vez más graves. América del Norte y Europa han contribuido con el 62 % de las emisiones de dióxido de carbono desde la Revolución Industrial, mientras que África ha contribuido solo con el 3 %.¹⁴

La lucha contra la crisis climática necesita todas las manos a la obra

Sin embargo, no es solo por razones morales que todas las naciones deberían preocuparse por África. Los impactos agudos y crónicos de la crisis climática crean problemas como la pobreza, las enfermedades infecciosas, la migración forzada y los conflictos que se propagan a través de los sistemas globalizados.^{6,15} Estos impactos en cadena afectan a todas las naciones. COVID-19 sirvió como una llamada de atención a estas dinámicas globales y no es coincidencia que los profesionales de la salud hayan estado activos en identificar y responder a las consecuencias de los crecientes riesgos sistémicos para la salud. Pero las lecciones de la pandemia de COVID-19 no deben limitarse al riesgo de pandemia.^{16,17} En cambio, es imperativo que el sufrimiento de las naciones más expuestas, incluidas las de África, sea la consideración central en la COP27: en un mundo interconectado, dejar a los países a merced de los impactos ambientales crea una inestabilidad que tiene graves consecuencias para todas las naciones.

El enfoque principal de las cumbres climáticas sigue siendo reducir rápidamente las emisiones para que los aumentos de la temperatura global se mantengan por debajo de 1,5 °C. Esto limitará el daño. Pero, para África y otras regiones vulnerables, este daño ya es grave. Lograr el objetivo prometido de proporcionar 100 000 millones de dólares de financiamiento climático al año ahora es fundamental a nivel mundial si queremos prevenir los riesgos sistémicos de dejar a las sociedades en crisis. Esto se puede hacer asegurando que estos recursos se centren en aumentar la resiliencia a los impactos de la crisis climática existentes y a los inevitables en el futuro, así como en ayudar a las naciones vulnerables a reducir sus emisiones de gases de efecto invernadero: una paridad de estima entre adaptación y mitigación. Estos recursos deben provenir de subvenciones, no de préstamos, y se deben ampliar en forma urgente antes del período de revisión actual de 2025. Deben priorizar la resiliencia del sistema de salud, ya que las crisis derivadas de la situación climática a menudo se manifiestan en problemas de salud agudos. Financiar la adaptación será más costo-efectivo que depender del socorro en casos de desastre.

Se han logrado algunos avances en la adaptación en África y en todo el mundo, incluidos los sistemas de alerta temprana y la infraestructura para defenderse de los

extremos. Pero las naciones más expuestas no son compensadas por los impactos de una crisis que no causaron. Esto no solo es injusto, sino que también impulsa la espiral de desestabilización global, ya que las naciones invierten dinero en responder a los desastres, pero ya no pueden permitirse pagar una mayor resiliencia o atenuar el problema de raíz mediante la reducción de emisiones. Ahora deben incorporarse facilidades para la financiación ante pérdidas y daños, que proporcionen recursos adicionales además de los destinados para la mitigación y la adaptación. Esto debe ir más allá de los fracasos de la COP26, donde la sugerencia de tal financiación fue reducida a “un diálogo”.¹⁸

La crisis climática es producto de la inacción global y tiene un gran costo no solo para los países africanos afectados de manera desproporcionada, sino para todo el mundo. África y otras regiones muy expuestas, están unidas para instar a las naciones de mayores ingresos a que finalmente den un paso adelante, aunque solo sea porque las crisis en África tarde o temprano se extenderán y abarcarán todos los rincones del mundo, momento en el cual puede ser demasiado tarde para responder en forma efectiva. Si hasta ahora no han sido persuadidos por argumentos morales, es de esperar que ahora prevalezca su propio interés.

Lukoye Atwoli, Editor en Jefe, East African Medical Journal; Gregory E. Erhabor, Editor en Jefe, West African Journal of Medicine; Aiah A. Gbakima, Editor en Jefe, Sierra Leone Journal of Biomedical Research; Abraham Haileamlak, Editor en Jefe, Ethiopian Journal of Health Sciences; Jean-Marie Kayembe Ntumba, Editor en Jefe, Annales Africaines de Medecine ; James Kigera, Editor en Jefe, Annals of African Surgery; Laurie Laybourn-Langton, University of Exeter; Bob Mash, Editor en Jefe African Journal of Primary Health Care & Family Medicine; Joy Muhia, London School of Medicine and Tropical Hygiene; Fhumulani Mavis Mulaudzi, Editor en Jefe, Curationis; David Ofori-Adjei, Editor en Jefe, Ghana Medical Journal; Friday Okonofua, Editor en Jefe, African Journal of Reproductive Health; Arash Rashidian, Editor Ejecutivo, and Maha El-Adawy, Director de Promoción de la Salud, Eastern Mediterranean Health Journal; Siaka Sidibé, Director de Publicación, Mali Médical; Abdelmadjid Snouber, Director Editorial, Journal de la Faculté de Médecine d'Oran; James Tunwine, Editor en Jefe, African Health Sciences; Mohammad Sahar Yassien, Editor en Jefe, Evidence-Based Nursing Research;

Paul Yonga, Director Editorial, East African Medical Journal; Lilia Zakhama, Editor en Jefe, La Tunisie Médicale; Chris Zielinski, University of Winchester.

Correspondencia: chris.zielinski@ukhealthalliance.org

Este Comentario se publica en forma simultánea en varias revistas científicas. Se puede ver la lista completa en: <https://www.bmj.com/content/full-list-authors-and-signatories-climate-emergency-editorial-october-2022>

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.362>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.362>

Cómo citar: Atwoli L, Erhabor GE, Gbakima AA, Haileamlak A, et al. Conferencia de Cambio Climático COP27: se necesita una acción urgente para África y el mundo. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):362-364.

REFERENCIAS

1. IPCC. Climate Change 2022: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Working Group II Contribution to the IPCC Sixth Assessment Report; 2022.
2. UN. The Paris Agreement: United Nations; 2022 [Consulta: 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.un.org/en/climatechange/paris-agreement>
3. Climate change and Health in Sub-saharan Africa: The Case of Uganda. Climate Investment Funds; 2020.
4. WHO. Strengthening Health Resilience to Climate Change 2016.
5. Trisos C, Adelekan I, Totin E, Ayanlade A, et al. Africa. In: Climate Change 2022: Impacts, Adaptation, and Vulnerability. 2022 [Consulta: 26 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://w9www.ipcc.ch/report/ar6/wg2/>
6. Climate Change Adaptation and Economic Transformation in Sub-Saharan Africa. World Bank; 2021.
7. Opoku SK, Leal Filho W, Hubert F, Adejumo O. Climate Change and Health Preparedness in Africa: Analysing Trends in Six African Countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4672.
8. Evans MS, Munslow B. Climate change, health, and conflict in Africa's arc of instability. *Perspect Public Health*. 2021;141(6):338-41.
9. Stawicki SP, Papadimos TJ, Galwankar SC, Miller AC, Firstenberg MS. Reflections on Climate Change and Public Health in Africa in an Era of Global Pandemic. *Contemporary Developments and Perspectives in International Health Security*. 2: Intechopen; 2021.
10. Climate change and Health in Africa: Issues and Options: African Climate Policy Centre 2013 [Consulta: 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://archive.uneca.org/sites/default/files/PublicationFiles/policy_brief_12_climate_change_and_health_in_africa_issues_and_options.pdf
11. Climate change is an increasing threat to Africa2020. [Consulta: 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://unfccc.int/news/climate-change-is-an-increasing-threat-to-africa>
12. Atwoli L, Muhia J, Merali Z. Mental health and climate change in Africa. *BJPsych International*. 2022;1-4. [Consulta: 26 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/bjpsych-international/article/mental-health-and-climate-change-in-africa/65A414598BA1D620F4208A9177EED94B>
13. Climate Vulnerable Economies Loss report. Switzerland: Vulnerable twenty group; 2020.
14. Ritchie H. Who has contributed most to global CO₂ emissions? Our World in Data. [Consulta: 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/contributed-most-global-co2>
15. Bilotta N, Botti F. Paving the Way for Greener Central Banks. Current Trends and Future Developments around the Globe. Rome: Edizioni Nuova Cultura for Istituto Affari Internazionali (IAI); 2022.
16. WHO. COP26 special report on climate change and health: the health argument for climate action. Geneva: World Health Organization; 2021.
17. Al-Mandhari A; Al-Yousfi A; Malkawi M; El-Adawy M. "Our planet, our health": saving lives, promoting health and attaining well-being by protecting the planet – the Eastern Mediterranean perspectives. *East Mediterr Health J*. 2022;28(4):247–248. [Consulta: 26 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.26719/2022.28.4.247>
18. Evans S, Gabbatiss J, McSweeney R, Chandrasekhar A, et al. COP26: Key outcomes agreed at the UN climate talks in Glasgow. Carbon Brief [Internet]. 2021. [Consulta: 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.carbonbrief.org/cop26-key-outcomes-agreed-at-the-un-climate-talks-in-glasgow/>



Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia Creative Commons Atribucion 4.0 Internacional.

Atribución: permite a los reutilizadores copiar y distribuir el material en cualquier medio o formato, siempre que se otorgue la atribución al creador.

COP27 Climate Change Conference: urgent action needed for Africa and the world

Wealthy nations must step up support for Africa and vulnerable countries in addressing past, present and future impacts of climate change

The 2022 report of the Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC) paints a dark picture of the future of life on earth, characterised by ecosystem collapse, species extinction, and climate hazards such as heatwaves and floods.¹ These are all linked to physical and mental health problems, with direct and indirect consequences of increased morbidity and mortality. To avoid these catastrophic health effects across all regions of the globe, there is broad agreement –as 231 health journals argued together in 2021– that the rise in global temperature must be limited to less than 1.5 °C compared with pre-industrial levels.

While the Paris Agreement of 2015 outlines a global action framework that incorporates providing climate finance to developing countries, this support has yet to materialise.² COP27 is the fifth Conference of the Parties (COP) to be organised in Africa since its inception in 1995. Ahead of this meeting, we –as health journal editors from across the continent– call for urgent action to ensure it is the COP that finally delivers climate justice for Africa and vulnerable countries. This is essential not just for the health of those countries, but for the health of the whole world.

Africa has suffered disproportionately although it has done little to cause the crisis

The climate crisis has had an impact on the environmental and social determinants of health across Africa, leading to devastating health effects.³ Impacts on health can result directly from environmental shocks and indirectly through socially mediated effects.⁴ Climate change-related risks in Africa include flooding, drought, heatwaves, reduced food production, and reduced labour productivity.⁵

Droughts in sub-Saharan Africa have tripled between 1970-79 and 2010-2019.⁶ In 2018, devastating cyclones impacted three million people in Malawi, Mozambique and Zimbabwe.⁶ In west and central Africa, severe flooding resulted in mortality and forced migration from loss of shelter, cultivated land, and livestock.⁷ Changes in vector ecology brought about by floods and damage to environmental hygiene has

led to increases in diseases across sub-Saharan Africa, with rises in malaria, dengue fever, Lassa fever, Rift Valley fever, Lyme disease, Ebola virus, West Nile virus and other infections.^{8,9} Rising sea levels reduce water quality, leading to water-borne diseases, including diarrhoeal diseases, a leading cause of mortality in Africa.⁸ Extreme weather damages water and food supply, increasing food insecurity and malnutrition, which causes 1.7 million deaths annually in Africa.¹⁰ According to the Food and Agriculture Organization of the United Nations, malnutrition has increased by almost 50% since 2012, owing to the central role agriculture plays in African economies?¹¹ Environmental shocks and their knock-on effects also cause severe harm to mental health.¹² In all, it is estimated that the climate crisis has destroyed a fifth of the gross domestic product (GDP) of the countries most vulnerable to climate shocks.¹³

The damage to Africa should be of supreme concern to all nations. This is partly for moral reasons. It is highly unjust that the most impacted nations have contributed the least to global cumulative emissions, which are driving the climate crisis and its increasingly severe effects. North America and Europe have contributed 62% of carbon dioxide emissions since the Industrial Revolution, whereas Africa has contributed only 3%.¹⁴

The fight against the climate crisis needs all hands on deck

Yet it is not just for moral reasons that all nations should be concerned for Africa. The acute and chronic impacts of the climate crisis create problems like poverty, infectious disease, forced migration, and conflict that spread through globalised systems.^{6,15} These knock-on impacts affect all nations. COVID-19 served as a wake-up call to these global dynamics and it is no coincidence that health professionals have been active in identifying and responding to the consequences of growing systemic risks to health. But the lessons of the COVID-19 pandemic should not be limited to pandemic risk.^{16,17} Instead, it is imperative that the suffering of frontline

nations, including those in Africa, be the core consideration at COP27: in an interconnected world, leaving countries to the mercy of environmental shocks creates instability that has severe consequences for all nations.

The primary focus of climate summits remains to rapidly reduce emissions so that global temperature rises are kept to below 1.5 °C. This will limit the harm. But, for Africa and other vulnerable regions, this harm is already severe. Achieving the promised target of providing \$100bn of climate finance a year is now globally critical if we are to forestall the systemic risks of leaving societies in crisis. This can be done by ensuring these resources focus on increasing resilience to the existing and inevitable future impacts of the climate crisis, as well as on supporting vulnerable nations to reduce their greenhouse gas emissions: a parity of esteem between adaptation and mitigation. These resources should come through grants not loans, and be urgently scaled up before the current review period of 2025. They must put health system resilience at the forefront, as the compounding crises caused by the climate crisis often manifest in acute health problems. Financing adaptation will be more cost-effective than relying on disaster relief.

Some progress has been made on adaptation in Africa and around the world, including early warning systems and infrastructure to defend against extremes. But frontline nations are not compensated for impacts from a crisis they did not cause. This is not only unfair, but also drives the spiral of global destabilisation, as nations pour money into responding to disasters, but can no longer afford to pay for greater resilience or to reduce the root problem through emissions reductions. A financing facility for loss and damage must now be introduced, providing additional resources beyond those given for mitigation and adaptation. This must go beyond the failures of COP26 where the suggestion of such a facility was downgraded to “a dialogue”.¹⁸

The climate crisis is a product of global inaction, and comes at great cost not only to disproportionately impacted African countries, but to the whole world. Africa is united with other frontline regions in urging wealthy nations to finally step up, if for no other reason than that the crises in Africa will sooner rather than later spread and engulf all corners of the globe, by which time it may be too late to effectively respond. If so far they have failed to be persuaded

by moral arguments, then hopefully their self-interest will now prevail.

Lukoye Atwoli, Editor-in-Chief, East African Medical Journal; Gregory E. Erhabor, Editor-in-Chief, West African Journal of Medicine; Aiah A. Gbakima, Editor-in-Chief, Sierra Leone Journal of Biomedical Research; Abraham Haileamlak, Editor-in-Chief, Ethiopian Journal of Health Sciences; Jean-Marie Kayembe Ntumba, Chief Editor, Annales Africaines de Medecine; James Kigera, Editor-in-Chief, Annals of African Surgery; Laurie Laybourn-Langton, University of Exeter; Bob Mash, Editor-in-Chief, African Journal of Primary Health Care & Family Medicine; Joy Muhia, London School of Medicine and Tropical Hygiene; Fhumulani Mavis Mulaudzi, Editor-in-Chief, Curationis; David Ofori-Adjei, Editor-in-Chief, Ghana Medical Journal; Friday Okonofua, Editor-in-Chief, African Journal of Reproductive Health; Arash Rashidian, Executive Editor, and Maha El-Adawy, Director of Health Promotion, Eastern Mediterranean Health Journal; Siaka Sidibé, Director of Publication, Mali Médical; Abdelmadjid Snouber, Managing Editor, Journal de la Faculté de Médecine d'Oran; James Tumwine, Editor-in-Chief, African Health Sciences; Mohammad Sahar Yassien, Editor-in-Chief, Evidence-Based Nursing Research; Paul Yonga, Managing Editor, East African Medical Journal; Lilia Zakhama, Editor-in-Chief, La Tunisie Médicale; Chris Zielinski, University of Winchester.

Correspondence: chris.zielinski@ukhealthalliance.org

This Comment is being published simultaneously in multiple journals. For the full list of journals see: <https://www.bmj.com/content/full-list-authors-and-signatories-climate-emergency-editorial-october-2022>

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.362>

To cite: Atwoli L, Erhabor GE, Gbakima AA, Haileamlak A, et al. COP27 Climate Change Conference: urgent action needed for Africa and the world. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):362-364.

REFERENCES

1. IPCC. Climate Change 2022: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Working Group II Contribution to the IPCC Sixth Assessment Report; 2022.
2. UN. The Paris Agreement: United Nations; 2022 [Available from: <https://www.un.org/en/climatechange/paris-agreement> (accessed 12/9/2022)].
3. Climate change and Health in Sub-saharan Africa: The Case of Uganda. Climate Investment Funds; 2020.

4. WHO. Strengthening Health Resilience to Climate Change 2016.
5. Trisos CH, I.O. Adelekan, E. Totin, A. Ayanlade, J. Efitre, A. Gameda, et al. Africa. In: *Climate Change 2022: Impacts, Adaptation, and Vulnerability*. 2022 [Available from: <https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg2/> (accessed 26/9/2022)].
6. *Climate Change Adaptation and Economic Transformation in Sub-Saharan Africa*. World Bank; 2021.
7. Opoku SK, Leal Filho W, Hubert F, Adejumo O. Climate Change and Health Preparedness in Africa: Analysing Trends in Six African Countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4672.
8. Evans M, Munslow B. Climate change, health, and conflict in Africa's arc of instability. *Perspectives in Public Health*. 2021;141(6):338-41.
9. S. P. Stawicki, T. J. Papadimos, S. C. Galwankar, A. C. Miller, Firstenberg MS. Reflections on Climate Change and Public Health in Africa in an Era of Global Pandemic. *Contemporary Developments and Perspectives in International Health Security*. 2: Intechopen; 2021.
10. *Climate change and Health in Africa: Issues and Options: African Climate Policy Centre 2013* [Available from: https://archive.uneca.org/sites/default/files/PublicationFiles/policy_brief_12_climate_change_and_health_in_africa_issues_and_options.pdf (accessed 12/9/2022)].
11. Climate change is an increasing threat to Africa 2020. Available from: <https://unfccc.int/news/climate-change-is-an-increasing-threat-to-africa> (accessed 12/9/2022).
12. Atwoli L, Muhia J, Merali Z. Mental health and climate change in Africa. *BJPsych International*. 2022;1-4 <https://www.cambridge.org/core/journals/bjpsych-international/article/mental-health-and-climate-change-in-africa/65A414598BA1D620F4208A9177EED94B> (accessed 26/9/2022).
13. *Climate Vulnerable Economies Loss report*. Switzerland: Vulnerable twenty group; 2020.
14. Ritchie H. Who has contributed most to global CO2 emissions? Our World in Data. <https://ourworldindata.org/contributed-most-global-co2> (accessed 12/9/2022).
15. Bilotta N, Botti F. Paving the Way for Greener Central Banks. *Current Trends and Future Developments around the Globe*. Rome: Edizioni Nuova Cultura for Istituto Affari Internazionali (IAI); 2022.
16. WHO. COP26 special report on climate change and health: the health argument for climate action. Geneva: World Health Organization; 2021.
17. Al-Mandhari A; Al-Yousfi A; Malkawi M; El-Adawy M. "Our planet, our health": saving lives, promoting health and attaining well-being by protecting the planet – the Eastern Mediterranean perspectives. *East Mediterr Health J*. 2022;28(4):247–248. <https://doi.org/10.26719/2022.28.4.247> (accessed 26/9/2022)
18. Simon Evans, Josh Gabbatiss, Robert McSweeney, Aruna Chandrasekhar, Ayesha Tandon, Giuliana Viglione, et al. COP26: Key outcomes agreed at the UN climate talks in Glasgow. *Carbon Brief* [Internet]. 2021. Available from: <https://www.carbonbrief.org/cop26-key-outcomes-agreed-at-the-un-climate-talks-in-glasgow/> (accessed 12/9/2022).



Prácticas alimentarias en contexto: claves para una mejor nutrición

Feeding practices in context: keys for a better nutrition

El estudio desarrollado por la Dra. Spipp y colaboradores evaluó la ingesta de nutrientes y las prácticas alimentarias de niños entre 6 y 23 meses de edad, en una localidad del noreste argentino. Los datos obtenidos dan cuenta de una alta prevalencia de inadecuación energética y de que solo el 50,8 % de los lactantes recibían una dieta mínima aceptable.¹

Una adecuada nutrición, originada en la alimentación suficiente, segura y completa, es un factor crítico en términos de crecimiento y uno de los pilares fundamentales de la salud en general. También tiene relación estrecha con el desarrollo infantil: tanto el aporte calórico como el de micronutrientes inciden en diferentes procesos del desarrollo neuronal como la proliferación neuronal, la diferenciación axonal, la mielinización y la poda sináptica. Así, un déficit en etapas tempranas puede afectar la adquisición de habilidades, el funcionamiento cognitivo y, consiguientemente, la trayectoria educativa. Sumado a ello, en contextos de adversidad social la malnutrición es un factor que coadyuva con otros resultantes del estrés tóxico en detrimento no solo de la salud infantil, sino que pueden incluso alterar la salud en la vida adulta.²

Si bien la problemática de la malnutrición no es nueva, las consecuencias socioeconómicas de la pandemia de COVID-19 posiblemente hayan exacerbado situaciones de vulnerabilidad.³ La información actual muestra que, en nuestro país, en promedio, el 29 % de los niños entre 0-4 años sufren inseguridad alimentaria, y que esta cifra asciende al 54 % cuando se analiza el estrato de familias de trabajadores marginales.⁴

El trabajo de Spipp y su equipo brinda información sobre una población específica y actualiza la información de la que se disponía, al segundo semestre de 2019. Es posible que los indicadores se hayan modificado al día de hoy, pero aún así esta investigación puede considerarse relevante. En ese sentido, su valor reside en dos puntos:

- su metodología, como un modelo de lo que es posible y necesario hacer, y
- sus resultados, que permitirían planificar intervenciones locales adecuadas y “a medida”.

En relación con su metodología, el artículo ofrece un registro detallado de los procedimientos, que son, además, sencillos. Es decir que es posible replicar lo desarrollado por los autores en otras localidades.

El segundo aspecto relevante tiene que ver con los resultados propiamente dichos. En principio permiten saber específicamente cuál es el déficit y, tan importante como eso, conocer las prácticas alimentarias, que pueden variar mucho entre regiones y comunidades y que son el aspecto concreto sobre el que hay que trabajar para la mejora cuando se consideran intervenciones del tipo nutrición-específicas. Las cuestiones culturales y sociales que se expresan en esas prácticas alimentarias tienen impacto directo sobre el aporte nutricional en cantidad, variedad y calidad. Así, la planificación de cualquier programa de mejora requiere conocer en profundidad la realidad local para priorizar las intervenciones y adecuarlas a los alimentos que haya disponibles localmente.⁵ Esta estrategia permite sostener las mejoras en el largo plazo y reducir la dependencia de ayuda externa, frecuente en contextos sociales desfavorables.⁶

Finalmente, y más allá de la profundización del problema que el contexto epidemiológico pudo haber generado, de la línea de base de este trabajo surgen al menos tres cuestiones puntuales que constituyen un llamado de atención y sobre las que es posible accionar concretamente en el corto plazo:

- Solo el 77,5 % de los niños continua recibiendo lactancia materna al año de vida.
- Casi un 30% de los lactantes recibieron alimentación complementaria antes de los seis meses de edad. La mayoría de las familias no recibió información sobre alimentación y solo el 24,8 % la recibió por parte del personal de salud.
- Aunque en este trabajo no se consideró el aporte de los suplementos, solo el 8,2 % de los niños participantes los recibían.

Estos resultados dan cuenta de que es aún necesario focalizar nuestros esfuerzos no solamente en intervenciones para la comunidad o programas a gran escala, sino también en un correcto y oportuno asesoramiento y

acompañamiento, por parte de los pediatras, para asegurar una alimentación con aporte completo de nutrientes y adecuada a la realidad de cada familia. ■

María E. Serra 

FUNDASAMIN

Fundación para la Salud Materno Infantil

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Editora asistente, *Archivos Argentinos de Pediatría*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.365>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.365>

Cómo citar: Serra ME. Prácticas alimentarias en contexto: claves para una mejor nutrición. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):365-366.

REFERENCIAS

1. Spipp JP, Riernersman CN, Rivas FP, Calandri EL, Albrecht C. Evaluación de las ingestas dietéticas y prácticas alimentarias en niños de 6 a 23 meses en una localidad del noreste argentino. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):369-76.
2. Jensen SKG, Berens AE, Nelson CA 3rd. Effects of poverty on interacting biological systems underlying child development. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):225-39.
3. Shekar M, Condo J, Pate MA, Nishtar S. Maternal and child undernutrition: progress hinges on supporting women and more implementation research. *Lancet*. 2021;397(10282):1329-31.
4. Tuñón I. Nuevos retrocesos en las oportunidades de desarrollo de la infancia y adolescencia. Tendencias antes y durante la pandemia COVID-19. Documento estadístico. Barómetro de la Deuda Social de la Infancia. Serie Agenda para la Equidad (2017-2025). Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Educa; 2021.
5. Daelmans B, Ferguson E, Lutter CK, Singh N, et al. Designing appropriate complementary feeding recommendations: tools for programmatic action. *Matern Child Nutr*. 2013;9 Suppl 2(Suppl 2):116-30.
6. Lutter CK, Iannotti L, Creed-Kanashiro H, Guyon A, et al. Key principles to improve programmes and interventions in complementary feeding. *Matern Child Nutr*. 2013;9 Suppl 2(Suppl 2):101-15.

Feeding practices in context: keys for a better nutrition

The study conducted by Dr. Spipp et al. assessed nutrient intake and feeding practices among children aged 6–23 months in a town of the Northeast region of Argentina. According to the data obtained, there is a high prevalence of an inadequate level of energy and only 50.8% of infants received a minimum acceptable diet.¹

Having access to a sufficient, safe, and nutritious diet that meets dietary needs is a critical factor in terms of growth and one of the fundamental pillars of overall health. It is also closely related to child development since both energy and micronutrient intake have an impact on different processes of neuronal development, such as neural proliferation, axonal differentiation, myelination, and synaptic pruning. Hence, a nutritional deficit at an early stage could have an effect on skill acquisition, cognitive functioning and, consequently, academic performance. Additionally, in contexts of social adversity, malnutrition is a factor that co-occurs with others resulting from toxic stress at the expense of children's health, and which can even disrupt health in adulthood.²

Although the problem of malnutrition is not new, it is quite likely that the socioeconomic consequences of the COVID-19 pandemic have aggravated situations of vulnerability.³ Current information shows that in Argentina, on average, 29% of children aged 0–4 years suffer from food insecurity, and this figure rises to 54% when analyzing the stratum of households of marginal workers.⁴

The study by Spipp et al. provides information on a specific population and updates the data already available as of the second half of 2019. It is possible that indicators may have been modified by today, but even so, this study can be considered relevant. In this sense, its value is twofold:

- its methodology, as a model of what is possible and should be done, and
- its findings, that would allow the design and development of appropriate and customized local interventions.

In relation to the methodology used, the article provides a detailed and simple record of the procedures. Therefore, what the authors have developed may be replicated in other locations.

The second relevant aspect is related to the results themselves. In the first place, they allowed us to know micronutrient deficiency specifically and, just as important, to understand dietary practices, which can vary greatly among regions and communities and which are the actual gap to be worked on for improvement when considering nutrition-specific interventions. The cultural and social issues reflected in these food practices have a direct impact on nutrient intake in terms of quantity, variety, and quality. Thus, any improvement plan requires an in-depth knowledge of the local reality in order to prioritize interventions and adapt them to locally available foods.⁵ This strategy makes it possible to sustain improvements in the long term and helps to reduce dependence on external aid, which is frequent in unfavorable social contexts.⁶

Finally, and regardless of the worsening of the problem that the epidemiological context may have created, at least three specific issues are derived from the baseline of this study that constitute a call for attention and on which it is possible to act in the short term:

- Only 77.5% of infants continue to be breastfed at 1 year of age.
- Almost 30% of infants received complementary feeding before 6 months of age. Most families did not receive information on feeding, and only 24.8% received it from health care providers.
- Although this study did not consider nutrient supplementation, only 8.2% of participating children received it.

These results suggest that it is still necessary to concentrate our efforts not only on interventions for the community or large-scale programs, but also on the correct and timely advice and support from pediatricians to ensure infants are fed a diet containing a complete supply of nutrients and adjusted to the reality of each family.

María E. Serra 

FUNDASAMIN

Fundación para la Salud Materno Infantil.

City of Buenos Aires, Argentina.

Assistant Editor, *Archivos Argentinos de Pediatría*.

To cite: Serra ME. Feeding practices in context: keys for a better nutrition. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):365-366.

REFERENCES

1. Spipp JP, Riernersman CN, Rivas FP, Calandri EL, Albrecht C. Evaluación de las ingestas dietéticas y prácticas alimentarias en niños de 6 a 23 meses en una localidad del noreste argentino. *Arch Argent Pediatr* 2022; 120(6):369-76.
2. Jensen SKG, Berens AE, Nelson CA 3rd. Effects of poverty on interacting biological systems underlying child development. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017; 1(3):225-39.
3. Shekar M, Condo J, Pate MA, Nishtar S. Maternal and child undernutrition: progress hinges on supporting women and more implementation research. *Lancet*. 2021; 397(10282):1329-31.
4. Tuñón I. Nuevos retrocesos en las oportunidades de desarrollo de la infancia y adolescencia. Tendencias antes y durante la pandemia COVID-19. Documento estadístico. Barómetro de la Deuda Social de la Infancia. Serie Agenda para la Equidad (2017-2025). Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Educa; 2021.
5. Daelmans B, Ferguson E, Lutter CK, Singh N, et al. Designing appropriate complementary feeding recommendations: tools for programmatic action. *Matern Child Nutr*. 2013; 9(Suppl 2):116-30.
6. Lutter CK, Iannotti L, Creed-Kanashiro H, Guyon A, et al. Key principles to improve programmes and interventions in complementary feeding. *Matern Child Nutr*. 2013; 9 (Suppl 2):101-15.

Transición de pacientes pediátricos al cuidado médico del adulto: una asignatura pendiente

Transition to adult health care: an unfinished business

Hoy en día sabemos que la mayoría de los niños y adolescentes con enfermedades crónicas van a requerir en algún momento el pasaje de su atención médica al cuidado médico del adulto. Esto propone un nuevo desafío a los pediatras, llegado el momento: encontrar un equipo tratante dispuesto a asumir la atención y el seguimiento, y a generar un proceso fluido en la transición entre ambos equipos, que permita mantener el adecuado cuidado de la salud en la vida adulta.

La problemática de la transición es global y ocasiona “dolores de cabeza” desde hace más de 20 años. Ya en la década de los 90 varias publicaciones abordaron el tema y en 2002 la Academia Americana de Pediatría publicó un consenso sobre transición en pacientes con necesidades de cuidados especiales de salud. Sin embargo, 10 años después constataron que la implementación de programas de transición no se había logrado y el problema sigue aún hoy sin resolución.¹⁻³

La transición implica no solamente un cambio de profesionales e instituciones, sino un cambio también en la modalidad de atención. Tradicionalmente, el cuidado pediátrico está centrado en la familia, con una participación fundamental de los padres en la toma de decisiones; el paciente se va involucrando progresivamente a medida que adquiere autonomía. En el seguimiento de pacientes con condiciones crónicas, se establece una relación de confianza que se desarrolla a lo largo de los años y que debe volver a construirse al cambiar de equipo terapéutico. Por otro lado, la medicina del adulto tiende a centrarse en un paciente autónomo, que suele ser el principal interlocutor y el responsable en las decisiones terapéuticas.⁴

Se ha demostrado que este período de transición, desde el cuidado pediátrico al del adulto, es un momento de particular vulnerabilidad. La evolución clínica de los pacientes puede presentar un retroceso, hay un aumento en los gastos de atención médica, aumento de consultas en servicios de emergencias, aumento de internaciones y estrés psicológico en los involucrados.⁵

Las barreras a la transición hacia la medicina del adulto provienen de diferentes áreas y se han

descripto numerosas situaciones que ponen en riesgo su éxito:⁶

- Factores relacionados con el paciente y su capacidad de gestionar la enfermedad: no necesariamente alcanzar los 16, 18 o 21 años asegura que un joven sin déficit cognitivo está en condiciones de hacerse cargo de su salud.
- Factores relacionados con la enfermedad de base: sus características y el estadio evolutivo tienen impacto sobre la oportunidad de la transición. ¿Debe considerarse un cambio en un equipo terapéutico en un paciente en cuidados paliativos? ¿Es ético? ¿Es oportuno? ¿Es empático?
- Reticencia por parte de los médicos de adultos, que se enfrentan a patologías de origen pediátrico, con poca experiencia y familias desconfiadas y habituadas a sistemas de atención diferentes.
- Reticencia de los pediatras, que muchas veces prolongamos el proceso, tenemos nuestra propia resistencia a dejar ir al paciente, y hasta incongruencias institucionales en las que algunos servicios hacen la transición del paciente y otros no, lo cual genera un mensaje confuso y ambivalente.

Por otro lado, las grandes diferencias de sistemas de atención en salud que coexisten en nuestro país –y fundamentalmente la ausencia de políticas de transición sistematizada a nivel público– ocasionan múltiples dificultades en el momento de elaborar estrategias de transición y transferencia de los pacientes.

Aquellos que trabajamos en hospitales pediátricos suponemos que los procesos de transición se ven más facilitados en hospitales generales, en los que la coexistencia de clínicos y especialistas pediátricos y de adultos genera un puente tácito, fácil de transitar. Sin embargo, el trabajo de Vaiman y col., realizado en un hospital general de comunidad, nos muestra cómo una situación que podría considerarse “ideal” no necesariamente se acompaña de buenos resultados. De 372 pacientes incluidos en el análisis, solo un 37 % participó de un proceso de transición, de los cuales llegaron a consultar a médicos de adultos el 38 %. La buena noticia es que aquellos que lograron cruzar el puente

alcanzaron una alta tasa de permanencia en los equipos receptores.⁷ Se podría hilar más fino y analizar qué otros factores determinaron el éxito o el fracaso en la transferencia final de los pacientes que iniciaron la transición. Las opciones son múltiples, desde características personales de los pacientes, de los sistemas financiadores, hasta origen geográfico, cuestiones administrativas, etcétera.

La realidad es que la transición es una asignatura pendiente, que reposa en la mayor parte de los casos sobre esfuerzos y contactos individuales entre profesionales, más que sobre políticas en salud. Se requiere mucho tiempo, voluntad, esfuerzo e imaginación para avanzar. Hay un largo camino por recorrer. Medir los resultados de nuestras acciones y tener un diagnóstico de situación es el primer paso.

Verónica Aguerre 
Editora asistente

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.367>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.367>

Cómo citar: Aguerre V. Transición de pacientes pediátricos al cuidado médico del adulto: una asignatura pendiente. *Arch Argent Pediatr* 2022; 120(6):367-368.

REFERENCIAS

1. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 1993; 14(7):570-6.
2. American Academy of Pediatrics Committee on Children with Disabilities and Committee on Adolescence. Transition of care provided for adolescents with special health care needs. *Pediatrics*. 1996; 98(6 Pt 1):1203-6.
3. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics*. 2002; 110(6 Pt 2):1304-6.
4. Pinzon JL, Jacobson K, Reiss J. Say goodbye and say hello: The transition from pediatric to adult gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2004; 18(12):735-42.
5. Zaroni B, Archary M, Sibaya T, Musinguzi N, et al. Transition from pediatric to adult care for adolescents living with HIV in South Africa: A natural experiment and survival analysis. *PLoS One*. 2020; 15(10):e0240918.
6. Gray WN, Schaefer MR, Resmini-Rawlinson A, Wagoner ST. Barriers to transition from pediatric to adult care: a systematic review. *J Pediatr Psychol*. 2018; 43(5):458-502.
7. Vainman S, Heller False Speiser MM, Posadas Martínez ML, Pérez L, et al. Experiencia del proceso de transición de adolescentes con enfermedades crónicas desde la atención pediátrica a la atención de adultos en un hospital general. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(6):398-404.

Transition to adult health care: an unfinished business

Nowadays we know that most chronically ill children and adolescents will at some point require transition to adult health care. When the time comes, it poses a new challenge to pediatricians: finding a treatment team willing to take over the care and follow-up and establishing a smooth process in the transition between both teams so as to maintain an adequate health care in adult life.

The problem of transition is global and has been causing “headaches” for more than 20 years. As early as the 1990s, several publications addressed this issue and in 2002 the American Academy of Pediatrics published a consensus statement on health care transitions for patients with special health care needs. However, 10 years later, it was observed that the implementation of transition programs had not been achieved and the problem remains unresolved to this date.¹⁻³

The transition implies not only a change in health care providers and centers, but also a change in the modality of care. Traditionally, pediatric care is family-centered, with fundamental parental involvement in decision-making; patients become progressively more involved as they acquire autonomy. In the follow-up of patients with chronic diseases, a relationship of trust is established that develops over the years and that must be rebuilt once the management team changes. In addition, adult medicine tends to focus on an autonomous patient, who usually speaks for themselves and is responsible for therapeutic decisions.⁴

It has been shown that this transition period, from pediatric to adult health care, is a time of particular vulnerability. The clinical course of patients may present a setback, health care costs are higher, and there are more emergency department consultations, hospitalizations, and psychological stress in everyone involved.⁵

Barriers to the transition to adult medicine emerge from different areas and many situations jeopardize its success:⁶

- Patient-related factors and their ability to manage their disease: reaching 16, 18, or 21 years of age does not necessarily ensure that a young person without cognitive deficit is in a position to take charge of their health.
- Factors related to the underlying disease: its characteristics and evolutionary stage have an impact on the opportunity for transition.

Should a change in a management team be considered in a palliative care patient? Is it ethical? Is it timely? Is it empathetic?

- Reluctance on the part of adult care physicians, who are faced with conditions of pediatric origin in which they have little experience and distrustful families used to a different health care system.
- Reluctance on the part of pediatricians, who often prolong the process, are reluctant to let the patient go, and even face institutional inconsistencies, where some services are willing to transition the patient while others are not, thus sending a confusing and ambiguous message.

In addition, the great differences in health care systems that coexist in our country –and fundamentally the absence of standardized transition policies at the public health sector– cause multiple difficulties at the time of developing patient transition and transfer strategies.

Those of us who work in children’s hospitals assume that the transition process is easier in general hospitals, where pediatric and adult clinicians and specialists work alongside, thus generating an implicit bridge that is easy to cross. However, the study by Vaiman et al., carried out in a community general hospital has demonstrated how a situation that could be considered “ideal” is not necessarily accompanied by good results. Of 372 patients included in the analysis, only 37% participated in a transition process, of whom 38% went on to see adult care physicians. The good news is that those who managed to cross the bridge achieved a high rate of continuity with the receiving teams.⁷ It would be possible to explore about the fine details of this and analyze what other factors determined the success or failure in the final transfer of the patients who initiated the transition. The options are multiple, ranging from the personal characteristics of patients and the financing systems to the geographic origin and administrative issues, among others.

The reality is that the transition process is an unfinished business, which in most cases relies on individual efforts and contacts between health care providers, rather than on health policies. A lot of time, will, effort, and imagination are required to move forward. There is a long way

to go. Measuring the results of our actions and having a diagnosis of the situation is only the first step.

Verónica Aguerre 
Assistant Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.367>

To cite: Aguerre V. Transition to adult health care: an unfinished business. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):367-368.

REFERENCES

1. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 1993; 14(7):570-6.
2. American Academy of Pediatrics Committee on Children with Disabilities and Committee on Adolescence. Transition of care provided for adolescents with special health care needs. *Pediatrics*. 1996; 98(6 Pt 1):1203-6.
3. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics*. 2002; 110(6 Pt 2):1304-6.
4. Pinzon JL, Jacobson K, Reiss J. Say goodbye and say hello: The transition from pediatric to adult gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2004; 18(12):735-42.
5. Zanoni B, Archary M, Sibaya T, Musinguzi N, et al. Transition from pediatric to adult care for adolescents living with HIV in South Africa: A natural experiment and survival analysis. *PLoS One*. 2020; 15(10):e0240918.
6. Gray WN, Schaefer MR, Resmini-Rawlinson A, Wagoner ST. Barriers to transition from pediatric to adult care: a systematic review. *J Pediatr Psychol*. 2018; 43(5):458-502.
7. Vainman S, Heller False Speiser MM, Posadas Martínez ML, Pérez L, et al. Experiencia del proceso de transición de adolescentes con enfermedades crónicas desde la atención pediátrica a la atención de adultos en un hospital general. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(6):398-404.

- a. Universidad Nacional del Chaco Austral, Departamento de Ciencias Básicas y Aplicadas, Licenciatura en Nutrición, Argentina.
- b. Instituto de Investigaciones en Procesos Tecnológicos Avanzados (INIPTA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.
- c. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos (ICTA), Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
- d. Centro de Investigación en Nutrición Humana, Escuela de Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Correspondencia:
Jessica P. Spipp:
jessicaspipp@uncaus.edu.ar

Financiamiento: Este estudio fue apoyado por la Universidad Nacional del Chaco Austral (Res. N°332/18-C.S.) y mediante una Beca Doctoral del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño y la realización del estudio.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-11-2021
Aceptado: 8-3-2022

Evaluación de las ingestas dietéticas y prácticas alimentarias en niños de 6 a 23 meses en una localidad del noreste argentino

Assessment of dietary intakes and feeding practices in children aged 6–23 months in a town in the Northeast region of Argentina

Jessica P. Spipp^{a,b}, Carola N. Riernersman^a, Franco P. Rivas^{a,b},
Edgardo L. Calandri^c, Claudia Albrecht^d

RESUMEN

Introducción. Una alimentación complementaria adecuada en cantidad y calidad resulta esencial durante los primeros dos años de vida. El objetivo del estudio fue evaluar la ingesta de nutrientes y prácticas alimentarias en niños de 6 a 23 meses de una localidad del noreste argentino.

Población y métodos. Estudio descriptivo transversal (segundo semestre del 2019). Se evaluaron las ingestas de 24 horas mediante recordatorios a los cuidadores de niños de 6 a 23 meses. Los datos se compararon con las ingestas dietéticas de referencia. Las prácticas alimentarias se evaluaron según los indicadores establecidos por la Organización Mundial de la Salud.

Resultados. Se evaluaron 138 niños de 6 a 23 meses de edad. La energía y las vitaminas A, D y E presentaron porcentajes medios de adecuación inferiores al 100 % en todas las edades, mientras que las proteínas alcanzaron una adecuación promedio del 142,8 % y el 168,1 % para los niños de 7-12 meses y de 13-23 meses, respectivamente. Los nutrientes que presentaron una proporción considerable de casos con ingestas por debajo del requerimiento promedio estimado en todos los grupos fueron la energía y la vitamina A. En cuanto a los indicadores de prácticas alimentarias, 50,8 % de los lactantes recibió una dieta mínima aceptable.

Conclusiones. Existe una alta prevalencia de inadecuación energética y de nutrientes críticos durante la alimentación complementaria en los niños de 6 a 23 meses incluidos en el estudio. Intervenciones nutricionales que promuevan prácticas alimentarias que mejoren la ingesta de micronutrientes serían de suma importancia para su salud actual y futura.

Palabras clave: necesidades nutricionales, micronutrientes, nutrición del lactante, epidemiología nutricional, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.369>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.369>

Cómo citar: Spipp JP, Riernersman CN, Rivas FP, Calandri EL, Albrecht C. Evaluación de las ingestas dietéticas y prácticas alimentarias en niños de 6 a 23 meses en una localidad del noreste argentino. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):369-376.

INTRODUCCIÓN

La primera infancia es un período de crecimiento rápido y de vulnerabilidad, donde los niños pequeños experimentan cambios fisiológicos importantes, por lo que las deficiencias nutricionales son frecuentes debido a la alta demanda de nutrientes y energía.¹⁻³ Los datos más recientes sobre la calidad de los alimentos complementarios y las prácticas de alimentación indican que, en todo el mundo, dos de cada tres niños de 6 a 23 meses no reciben ni siquiera la dieta mínima necesaria para crecer sanos. De acuerdo con los últimos datos del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF, por su sigla en inglés), la carga de deficiencia de micronutrientes sigue sin resolverse, especialmente en los países de ingresos bajos y medios, donde casi 400 millones de niños sufren carencias de vitaminas y otros nutrientes esenciales.¹ En dichos países, las prácticas de alimentación complementaria suelen ser inoportunas, inseguras y carentes de la diversidad, frecuencia y cantidad adecuadas de alimentos y nutrientes debido a múltiples factores: la pobreza, la escasa educación materna y el acceso limitado a alimentos.^{4,5}

Hasta el momento, los últimos datos disponibles a nivel nacional sobre la ingesta nutricional en este grupo etario proceden de la 1ª Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) realizada en 2004-2005, donde el consumo de energía,

fibra, vitamina C, vitamina A, calcio e hierro se destacaron como nutrientes críticos en la alimentación de los niños de 6 a 23 meses. Además, se observó que la región del noreste argentino (NEA) presentó los niveles de ingesta media de nutrientes más bajos en comparación con el resto de las regiones.⁶ Sin embargo, no se dispone de información actualizada a nivel nacional ni regional, lo que sería de suma importancia al momento de promover intervenciones nutricionales apropiadas.

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la ingesta de nutrientes y las prácticas alimentarias en niños de 6 a 23 meses de edad de una localidad del NEA.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño del estudio y caracterización sociodemográfica de la población

Se realizó un estudio descriptivo transversal durante el segundo semestre de 2019. La población estuvo conformada por niños de 6 a 23 meses, beneficiarios del Programa Materno Infantil (PMI), destinado a mejorar la cobertura de salud y disminuir la morbimortalidad materno-infantil en sectores socioeconómicamente vulnerables, en un centro asistencial público de la localidad de Taco Pozo. Dicha localidad se encuentra ubicada en la provincia de Chaco, en condiciones sociodemográficas y geográficas desfavorables. Según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC), el 30,8 % de los hogares presenta al menos un indicador de necesidades básicas insatisfechas; 9,4 % de hacinamiento y un tercio sin acceso a la red pública de agua.⁷

Para determinar el tamaño muestral se consideró una prevalencia esperada de alimentación complementaria oportuna del 50 %, nivel de confianza del 95 %, 5 % de precisión, 10 % de tasa de no respuesta y corrección por finitud de población, con una muestra calculada de 180 participantes. Se utilizó un muestro no probabilístico, por conveniencia. Se seleccionaron aquellos niños nacidos a término y se excluyeron del estudio los lactantes con enfermedades agudas y crónicas que pudieran asociarse con el deterioro del estado nutricional o que requirieran de una alimentación específica. Se consultó acerca de datos sociodemográficos de la población tales como el sexo, la edad, las características del estatus materno y el asesoramiento recibido sobre alimentación complementaria.

Evaluación de la ingesta dietética

La ingesta se evaluó mediante recordatorios de 24 horas (R24H), utilizando el método de pasos múltiples.⁸⁻¹⁰ Los datos fueron recopilados por estudiantes de nutrición en instancia de prácticas profesionales, capacitados y supervisados por nutricionistas. En el 20 % de la muestra, se repitió el R24H en dos días no consecutivos para calcular las ingestas habituales ajustando las variaciones intraindividuales. No se registró el consumo de agua ni la sal agregada. El tamaño de las porciones se estimó utilizando modelos visuales de alimentos y utensilios de referencia.¹¹ La composición de algunas preparaciones se estandarizó con base en recetas básicas y regionales.^{12,13} Posteriormente, se determinaron los pesos netos de cada alimento, considerando el factor de corrección y la modificación del peso por cocción en el caso de los cereales y legumbres.¹² Se estimó un volumen promedio de leche materna de 600 mL/día para los lactantes amamantados, dada la imposibilidad de su medición.^{14,15} La ingesta de nutrientes se calculó principalmente en base a la tabla de composición química de Argenfoods, complementando los valores de los nutrientes ausentes en dicha tabla con otras bases de datos y/o rótulos de los alimentos envasados.¹⁶⁻¹⁸

Evaluación de las prácticas de alimentación complementaria

Las prácticas de alimentación se evaluaron utilizando los indicadores propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS): lactancia materna continua al año de vida, introducción de alimentos complementarios, diversidad alimentaria mínima (DAM) (≥ 4 grupos alimentarios consumidos en el día anterior), frecuencia mínima de comidas (FMC) (el mínimo de comidas diarias es de 2 para niños amamantados de 6-8 meses, de 3 para niños de 9-23 meses y de 4 para niños no amamantados), dieta mínima aceptable (DMA) (proporción de niños que recibieron durante el día anterior una DAM y FMC) y consumo de alimentos ricos o fortificados con hierro.¹⁹

Análisis estadístico

Las ingestas habituales se calcularon mediante el *software* Método de fuentes múltiples® (versión 1.0.1, 2020).²⁰ Los resultados se compararon con las ingestas dietéticas de referencia (IDR) específicas para cada edad, establecidas por el *Institute of Medicine* (IOM).^{21,22} Las IDR incluyen

los requerimientos promedios estimados (RPE), las recomendaciones dietéticas (RD) y las ingestas adecuadas (IA) para diversos nutrientes. Se utilizó el valor de RPE para la vitamina A, B₁₂ y folatos establecidos por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO, por su sigla en inglés) para los niños de 6-12 meses, ya que la IOM no posee un valor equivalente.²³ Las RD para la energía se basan en las calorías necesarias para el gasto energético total más crecimiento.²⁴ La ingesta de carbohidratos y grasas se comparó con los rangos aceptables de distribución de macronutrientes (RADM) y la ingesta de fibra según el valor de IA solo para los de 13-23 meses.²¹

La adecuación de los nutrientes se determinó como el porcentaje promedio cubierto de las RD o las IA (se utilizó este último en caso de no contarse con un valor de RD para el nutriente en cuestión). Por otro lado, se utilizó el método del punto de corte del RPE para estimar la proporción de niños cuya ingesta no satisface el requerimiento de nutrientes.²⁵ Además, se estudió la distribución energética de los macronutrientes según la edad.

Se realizaron análisis estratificados por grupos de edad (6 meses, 7-12 meses y 13-23 meses). La normalidad de la distribución de nutrientes se comprobó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Se utilizó la prueba t para determinar diferencia significativa entre la ingesta de cada nutriente y el valor de RD/IA. Las diferencias entre los grupos de edad se examinaron con ANOVA o con la prueba de Kruskal-Wallis, dependiendo si los datos estaban distribuidos normalmente o no. Las proporciones se compararon mediante la prueba de chi cuadrado. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa STATA[®] versión 15.1.²⁶ Un valor de $p < 0,05$ se indicó como significación estadística.

Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética de Investigación del Hospital 4 de junio Dr. Ramón Carrillo de la localidad de Presidencia Roque Sáenz Peña, Chaco (Res. 0038/21). Los padres o tutores firmaron un consentimiento informado.

RESULTADOS

Características sociodemográficas

Se incluyeron en el estudio 138 lactantes, de los cuales 50,7 % fueron varones. La mayoría de los cuidadores eran madres de los niños (98,5 %),

excepto por 2 casos en los que el cuidado principal del niño lo proporcionaba la abuela. La edad media (desviación estándar, DE) de las madres fue de 27,8 (8,5) años. La edad media (DE) de los niños fue de 12,9 (4,4) meses. Las características de la muestra se expresan en la *Tabla 1*.

Ingesta dietética

La ingesta habitual de energía y nutrientes por grupo de edad se presenta en las *Tablas 2, 3 y 4*. La ingesta media de calorías, grasas, vitaminas A, D y E de los sujetos del estudio a la edad de 6 meses fue significativamente inferior a las RD/IA. La ingesta media de hierro, vitaminas A, C, D y E de los niños del grupo de 7-12 meses fue significativamente inferior a las RD/IA. En el grupo de 13-23 meses, la mayoría de los nutrientes presentaron ingestas medias significativamente inferiores a las RD/IA, con excepción de las proteínas, vitamina A, vitamina C, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B12, fosforo, cinc y magnesio ($p > 0,05$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos etarios, en las proporciones de niños con ingestas medias por debajo del RPE para el hierro ($p = 0,000$), folatos ($p = 0,018$) y la vitamina B12 ($p = 0,004$); estas inadecuaciones son mayores en los grupos de 6 meses y 7-12 meses.

Las contribuciones porcentuales de los macronutrientes a la energía total por grupos de edad se presentan en la *Figura 1*. La ingesta energética promedio (DE) de los lactantes de 6 a 23 meses fue de 768,6 (328,4) kcal/día; los carbohidratos, proteínas y grasas aportaron 50,7 %, 11,4 % y 37,8 % de las calorías, respectivamente. Se observó un aumento significativo de la proporción de energía aportada por las proteínas a mayor edad del niño; sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la proporción de ingesta calórica procedente de los carbohidratos y las grasas en función de la edad. Las proteínas animales aportaron un promedio de 75,5 % de la ingesta proteica en los niños de 6 a 23 meses, de las cuales el 21 % procedían de las carnes/huevos, mientras que la mayoría (79,0 %) procedían de los lácteos.

Prácticas de alimentación complementaria

Se observó que el 70,3 % del total de niños continuaban con lactancia materna actual. El 46,0 % de los lactantes introdujo la alimentación complementaria a los 6 meses, mientras que un 28,3 % lo hizo antes de esa edad y un 25,7 % pasado los 6 meses. La mediana para la frecuencia

TABLA 1. Características sociodemográficas de los participantes del estudio en Taco Pozo, Chaco, 2019 (n = 138)

Parámetros	% (n)
Grupos de edad (meses)	
6	7,3 (10)
7-12	38,4 (53)
13-23	54,3 (75)
Estado civil materno	
Soltero	46,4 (64)
Casado	11,6 (16)
Concubino	40,6 (56)
Separado/divorciado	1,4 (2)
Máximo nivel educativo materno	
Ninguno	12,4 (17)
Primario	42,3 (58)
Secundario	35,8 (49)
Terciario/universitario	9,5 (13)
Ocupación materna	
Desempleada	63,2 (86)
Estudiante	14,0 (19)
Empleada	12,5 (17)
Independiente	10,3 (14)
Asesoramiento recibido sobre alimentación complementaria	
Por medio de un familiar	10,2 (14)
Por medio de un personal de salud	24,8 (34)
Por algún medio propio	5,8 (8)
No recibió información	59,1 (81)

TABLA 2. Ingestas habituales de nutrientes en niños de 6 meses y comparación con las ingestas dietéticas de referencia (n = 10)

	IDR		Media (IC95%)	Mediana (RIC)	% RD/IA	% <RPE
	RD/IA	RPE				
Energía (kcal)	682	^a	516,7 (373,2-660,2)	519,3 (426,7-617,3)	75,8	70,0
Carbohidratos (g)	60 ^b	-	62,6 (42,3-82,9)	59,4 (42,8-76,0)	104,3	-
Proteínas (g)	9,1 ^b	-	7,8 (5,9-9,8)	7,4 (5,6-9,7)	86,1	-
Grasas (g)	31 ^b	-	25,1 (18,6-31,5)	27,2 (27,3-29,2)	80,9	-
Fibra (g)	-	-	2,6 (1,2-3,9)	2,3 (1,6-3,5)	-	-
Vitamina A (μ g ARE)	400 ^b	180 ^c	96,9 (47,0-146,8)	79,5 (41,3-154,1)	6,4	80,0
Vitamina C (mg)	40 ^b	-	32,9 (19,8-45,9)	33,5 (26,7-49,4)	82,1	-
Vitamina D (μ g)	10	-	1,3 (0,0-2,6)	0,6 (0,0-1,8)	5,2	-
Vitamina E (mg)	4 ^b	-	1,1 (0,7-1,5)	1,1 (0,8-1,5)	27,6	-
Tiamina (mg)	0,2 ^b	-	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,1-0,3)	116,0	-
Riboflavina (mg)	0,3 ^b	-	0,4 (0,3-0,5)	0,4 (0,3-0,4)	128,3	-
Niacina (mg NE)	2 ^b	-	5,1 (3,5-6,7)	4,6 (3,7-6,3)	255,1	-
Folatos (μ g)	65	65 ^c	54,9 (24,6-85,3)	43,7 (23,5-104,8)	84,5	70,0
Vitamina B ₁₂ (μ g)	0,4	0,32 ^c	0,5 (0,4-0,7)	0,4 (0,3-0,8)	128,9	40,0
Sodio (mg)	120 ^b	-	150,9 (89,3-212,5)	117,7 (107,9-175,7)	125,7	-
Potasio (mg)	400 ^b	-	557,3 (353,0-761,6)	481,7 (406,7-661,1)	139,3	-
Fósforo (mg)	100 ^b	-	183,7 (143,3-224,1)	170,8 (151,9-226,4)	183,7	-
Calcio (mg)	200 ^b	-	237,8 (193,0-282,5)	219,9 (202,1-252,7)	118,9	-
Hierro (mg)	0,27 ^b	-	1,2 (0,6-1,8)	0,9 (0,7-1,5)	428,1	-
Cinc (mg)	2 ^b	-	1,7 (0,9-2,6)	1,6 (0,8-2,3)	86,5	-
Magnesio (mg)	30 ^b	-	31,5 (18,0-45,1)	29,9 (22,1-42,4)	105,1	-

IDR: ingestas dietéticas de referencia; RD: recomendación dietética; IA: ingestas adecuadas; RPE: requerimiento promedio estimado; IC95 %: intervalo de confianza del 95 % para la media; RIC: rango intercuartílico; % RD/IA: porcentaje de adecuación promedio de la ingesta media al valor de RD/IA; % < RPE: porcentaje de casos con ingestas medias por debajo del RPE; ARE: actividad de retinol equivalente; NE: niacina equivalente.

^a Requerimiento energético estimado (REE) según edad y sexo.

^b Valores correspondientes a la IA.

^c Se tomó el valor de RPE establecido por FAO 2001.

alimentaria fue de 4 comidas en el día anterior a la entrevista. En la *Tabla 5* se muestra el nivel de cumplimiento de las prácticas de alimentación complementaria.

DISCUSIÓN

El número de niños con ingestas energéticas inadecuadas en el presente estudio fue superior a las cifras encontradas en la ENNyS, estudio nacional de referencia, en el que se observó que el 31,7 % de los niños de 6 a 23 meses tenían ingestas energéticas por debajo de sus necesidades, cifra que se elevó al 42,4 % en la región del NEA.⁶ En cuanto a las proteínas, la tendencia al consumo por encima de los requerimientos también se ha observado en otros países.^{27,28} En nuestro estudio, todos los grupos etarios superaron la recomendación actual, que establece una ingesta del 50 % de proteínas de alto valor biológico para niños de 6 a 12 meses y del 20-40 % para niños mayores de un año.²⁹

Cuando se inicia la alimentación complementaria, la ingesta de algunos micronutrientes puede ser insuficiente, lo que aumenta el riesgo de carencias.³ La deficiencia de vitaminas A y D constituyen problemas de salud mundial, y se han descrito datos similares al presente estudio en lactantes de América Latina, Europa y África.³⁰⁻³³ La carencia de vitamina E es rara en los adultos, pero frecuente en los niños, probablemente porque tienen reservas limitadas y un crecimiento rápido.³⁴ En cuanto al hierro, los datos obtenidos difieren de los resultados de la ENNyS, donde sólo el 18,9 % de los niños de 6 a 23 meses del país tenían ingestas inferiores al RPE.⁶ Satisfacer las necesidades de hierro en los niños pequeños es fundamental para un funcionamiento óptimo, que incluye la cognición y la inmunidad.³⁵ En nuestro estudio, poco más de la mitad de los niños consumieron alimentos ricos o enriquecidos en este mineral, por lo que es necesario profundizar las investigaciones

TABLA 3. Ingestas habituales de nutrientes en niños de 7-12 meses y comparación con las ingestas dietéticas de referencia (n = 53)

	IDR		Media (IC95%)	Mediana (RIC)	% RD/IA	% <RPE
	RD/IA	RPE				
Energía (kcal)	756	^a	708,4 (626,3-790,6)	613,1 (468,8-973,1)	93,7	52,8
Carbohidratos (g)	95 ^b	-	90,0 (78,5-101,5)	81,1 (53,7-125,2)	94,8	-
Carbohidratos (%kcal)	RADM: 45-65 ^c		50,6 (48,4-52,7)	49,9 (45,4-53,9)	-	35,7 ^e
Proteínas (g)	11	1 g/kg	15,7 (13,1-18,3)	12,5 (8,8-20,9)	142,8	30,2
Grasas (g)	30 ^b	-	30,4 (27,2-33,7)	29,3 (25,5-39,8)	101,4	-
Grasas (%kcal)	RADM: 30-40 ^c		39,0 (36,3-41,7)	39,7 (34,6-44,4)	-	14,3 ^e
Fibra (g)	-	-	3,0 (2,5-3,5)	3,1 (1,8-4,1)	-	-
Vitamina A (μ g ARE)	500 ^b	400 ^d	211,3 (153,2-269,3)	173,5 (52,4-286,1)	22,6	50,9
Vitamina C (mg)	50 ^b	-	30,2 (26,6-33,7)	30,6 (27,4-37,5)	60,3	-
Vitamina D (μ g)	10	-	2,3 (1,5-3,2)	1,5 (0,2-3,0)	23,4	-
Vitamina E (mg)	5 ^b	-	1,9 (1,6-2,2)	2,0 (1,5-2,6)	38,2	-
Tiamina (mg)	0,3 ^b	-	0,4 (0,3-0,5)	0,4 (0,2-0,5)	133,0	-
Riboflavina (mg)	0,4 ^b	-	0,8 (0,6-1,0)	0,6 (0,3-1,0)	201,4	-
Niacina (mg NE)	4 ^b	-	7,5 (6,6-8,4)	7,0 (5,0-9,1)	187,3	-
Folatos (μ g)	80 ^b	65 ^d	86,4 (70,4-102,4)	81,9 (48,1-126,7)	108,0	32,1
Vitamina B ₁₂ (μ g)	0,5 ^b	0,32 ^d	1,4 (0,9-1,8)	1,0 (0,2-1,7)	277,7	3,8
Sodio (mg)	370 ^b	-	404,9 (172,4-637,4)	211,8 (107,8-345,9)	109,4	-
Potasio (mg)	700 ^b	-	834,3 (702,5-966,1)	731,7 (494,6-1069,4)	119,2	-
Fósforo (mg)	275 ^b	-	368,4 (288,0-448,8)	314,9 (174,9-517,1)	134,0	-
Calcio (mg)	260 ^b	-	401,2 (317,6-484,8)	361,6 (219,8-491,9)	154,3	-
Hierro (mg)	11	6,9	2,5 (1,6-3,3)	2,0 (1,2-2,6)	19,3	96,2
Cinc (mg)	3	2,5	2,8 (2,3-3,4)	2,6 (1,4-4,1)	94,8	43,4
Magnesio (mg)	75 ^b	-	57,5 (45,7-69,4)	49,2 (28,9-95,7)	76,7	-

IDR: ingestas dietéticas de referencia; RD: recomendación dietética; IA: ingestas adecuadas; RPE: requerimiento promedio estimado; IC95%: intervalo de confianza del 95 % para la media; RIC: rango intercuartílico; % RD/IA: porcentaje de adecuación promedio de la ingesta media al valor de RD/IA; % <RPE: porcentaje de casos con ingestas medias por debajo del RPE;

ARE: actividad de retinol equivalente; NE: niacina equivalente; RADM: rangos aceptables de distribución de macronutrientes.

^a Requerimiento energético estimado (REE) según edad y sexo.

^b Valores correspondientes a la IA.

^c Se calculó para los niños de 12 meses.

^d Se tomó el valor de RPE establecido por FAO 2001.

^e % <RADM: se determinó como las ingestas por debajo del límite inferior del RADM.

a fin de conocer factores asociados a las bajas ingestas y su biodisponibilidad. Se debe tener en cuenta que en este estudio no se consideró el aporte de los suplementos que se suministran de

forma rutinaria y que asegurarían la cobertura de las necesidades diarias, para evitar así valores atípicos en la distribución de nutrientes debido a que sólo el 8,2 % de los encuestados ingerían

TABLA 4. Ingestas habituales de nutrientes en niños de 13-23 meses y comparación con las ingestas dietéticas de referencia (n = 75)

	IDR		Media (IC95%)	Mediana (RIC)	% RD/IA	% <RPE
	RD/IA	RPE				
Energía (kcal)	1092	^a	844,7 (766,6-922,8)	819,8 (611,1-1091,9)	77,4	50,7
Carbohidratos (g)	130	100	109,3 (98,3-120,4)	111,9 (69,7-134,7)	84,1	44,0
Carbohidratos (% kcal)	RADM: 45-65		52,0 (49,6-54,5)	49,4 (45,9-57,0)	-	22,7 ^c
Proteínas (g) ^b	13	0,87 g/kg	21,8 (19,0-24,7)	19,6 (12,8-29,5)	168,1	14,7
Grasas (g)	-	-	33,7 (30,3-37,2)	33,2 (25,4-39,8)	-	-
Grasas (%kcal)	RADM: 30-40		36,4 (33,9-38,9)	37,9 (30,1-44,6)	-	24,0 ^c
Fibra (g)	19 ^b	-	4,1 (3,6-4,6)	4,1 (2,8-5,4)	21,6	-
Vitamina A (μ g ARE)	300 ^b	210	340,8 (263,5-418,1)	246,3 (99,5-426,4)	35,4	48,0
Vitamina C (mg)	15	13	36,4 (31,2-41,5)	32,9 (27,4-43,9)	242,4	9,3
Vitamina D (μ g)	15	10	4,0 (2,8-5,2)	2,2 (0,7-5,0)	25,2	90,7
Vitamina E (mg)	6	5	2,2 (1,8-2,6)	1,9 (0,9-2,9)	36,6	92,0
Tiamina (mg)	0,5	0,4	0,5 (0,4-0,5)	0,4 (0,3-0,6)	97,2	33,3
Riboflavina (mg)	0,5	0,4	1,0 (0,8-1,2)	0,7 (0,5-1,2)	200,1	16,0
Niacina (mg NE)	6	5	10,3 (9,2-11,3)	9,4 (7,0-12,8)	171,0	14,7
Folatos (μ g)	150	120	119,3 (102,1-136,6)	116,4 (62,7-159,1)	79,5	53,3
Vitamina B ₁₂ (μ g)	0,9	0,7	2,2 (1,7-2,6)	1,5 (0,9-2,8)	240,4	17,3
Sodio (mg)	1000 ^b	-	460,2 (300,0-620,3)	307,2 (192,9-535,2)	46,0	-
Potasio (mg)	3000 ^b	-	1132,4 (970,7-1294,1)	1051,6 (609,7-1529,9)	37,7	-
Fósforo (mg)	460	380	509,5 (424,1-594,8)	420,8 (238,7-738,9)	110,8	45,3
Calcio (mg)	700	500	501,5 (415,2-587,8)	386,2 (243,6-597,2)	71,6	66,7
Hierro (mg)	7	3	3,2 (2,4-3,9)	2,6 (1,7-3,9)	45,2	60,0
Cinc (mg)	3	2,5	4,0 (3,3-4,7)	3,6 (1,7-5,6)	133,8	37,3
Magnesio (mg)	80 ^b	65	86,6 (72,5-100,8)	74,4 (39,5-128,5)	108,3	40,0

IDR: ingestas dietéticas de referencia; RD: recomendación dietética; IA: ingestas adecuadas; RPE: requerimiento promedio estimado; IC95%: intervalo de confianza del 95 % para la media; RIC: rango intercuartílico; % RD/IA: porcentaje de adecuación promedio de la ingesta media al valor de RD/IA; % <RPE: porcentaje de casos con ingestas medias por debajo del RPE;

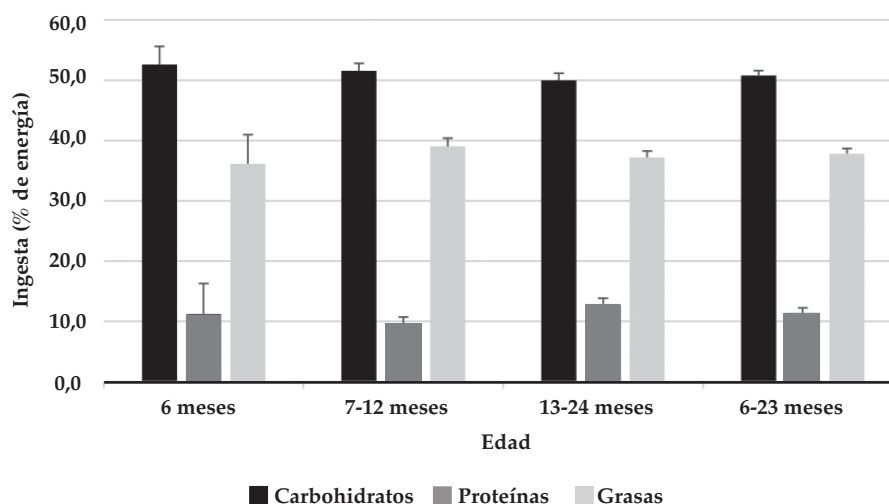
ARE: actividad de retinol equivalente; NE: niacina equivalente; RADM: rangos aceptables de distribución de macronutrientes.

^a Requerimiento energético estimado (REE) según edad.

^b Valores correspondientes a la IA.

^c % <RADM: se determinó como las ingestas por debajo del límite inferior del RADM.

FIGURA 1. Contribución energética de los macronutrientes según grupos de edad de la población de Taco Pozo, Chaco, 2019 (media \pm error estándar)



dichos suplementos.

Se demostró que más de la mitad de los niños cumplían con una DAM, indicador de densidad de micronutrientes, y aunque la mayoría de los niños recibieron una FMC, la prevalencia es inferior a la observada en otras investigaciones.^{33,36} La frecuencia alimentaria es indicador indirecto de la ingesta calórica de los alimentos complementarios, lo que puede explicar la baja adecuación energética.¹⁹ La DMA fue ligeramente inferior a otro estudio a nivel nacional, pero superior a los hallazgos en otros países.^{33,36-38} Este último indicador proporciona una forma útil de evaluar tanto la cantidad como la calidad de la dieta de los niños pequeños, ya que considera múltiples dimensiones de la alimentación.¹⁹

Los aspectos relevantes del estudio incluyen el uso de una técnica de entrevista que pretende minimizar el sesgo de recuerdo y los consumos se recogieron dos veces en una submuestra para considerar la variación diaria de la ingesta.^{9,10}

Entre las limitaciones del estudio se incluyen el carácter transversal del estudio, que no permitió tener en cuenta la variación estacional en el consumo, y el muestreo no probabilístico y sin estratificar por grupo etario para el cálculo del tamaño muestral. Si bien lo óptimo en este tipo de estudios es el muestreo aleatorio para asegurar su representatividad y evitar sesgos de selección, se optó por realizarlo de esta forma debido a la dificultad para contactar con los participantes de otra manera, dado que la muestra estaba limitada a población que concurre al sistema público de salud y de bajos recursos económicos, por lo que los resultados deben ser evaluados en dicho contexto. Además, no se alcanzó el tamaño muestral previsto debido a la situación

de emergencia sanitaria por la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés). Aunque los cuidadores pueden ser informantes fiables de la ingesta de alimentos de los niños, con el método de R24H puede haber errores en los lapsos de memoria de los encuestados, así como una estimación incorrecta del tamaño de las porciones consumidas.³⁹ Sin embargo, para reducir el error de omisión se utilizaron modelos visuales, y utensilios domésticos para ayudar en la estimación de las porciones.

Se espera a futuro ampliar el estudio, que incluya la posible relación entre las ingestas nutricionales, las prácticas alimentarias y las características sociodemográficas, con la finalidad de identificar factores de riesgo y proponer intervenciones oportunas.

CONCLUSIÓN

Este trabajo demostró que la ingesta de energía y de diversos nutrientes se encuentra por debajo de las recomendaciones, incluidas las vitaminas A, D y E, el hierro y el calcio; sin embargo, la ingesta de proteínas mostró una sobreadecuación en los mayores de 6 meses. Además, una considerable proporción de casos no cumple con los indicadores para las prácticas de alimentación complementaria. Esto sugiere que son necesarias intervenciones que mejoren la alimentación de los lactantes y niños pequeños en esta localidad del NEA. ■

REFERENCIAS

1. United Nations Children's Fund. Nutrition, for Every Child: UNICEF Nutrition Strategy 2020-2030. New York: UNICEF; 2020.
2. Victora CG, Christian P, Vdaletti LP, Gatica-Domínguez G, et al. Revisiting maternal and child undernutrition

Tabla 5. Cumplimiento de las prácticas de alimentación complementaria según los indicadores de la Organización Mundial de la Salud (n = 138)

Indicador	n	% (IC95%)
Lactancia materna continua al año de vida ^a	38	77,5 (63,4-88,2)
Introducción de alimentos complementarios ^b	25	89,3 (71,8-97,7)
DAM	85	61,6 (52,9-69,7)
FMC	96	69,6 (61,2-77,1)
DMA	65	50,8 (41,8-59,7)
Consumo de alimentos ricos en hierro o fortificados con hierro	78	56,5 (47,8-64,9)

IC95%: intervalo de confianza del 95 % para la proporción; DAM: diversidad alimentaria mínima; FCM: frecuencia mínima de comidas; DMA: dieta mínima aceptable.

^a Para niños de 12 a 15 meses de edad.

^b Para niños de 6 a 8 meses de edad.

- in low-income and middle-income countries: variable progress towards an unfinished agenda. *Lancet*. 2021;397(10282):1388-99.
3. World Health Organization. Infant and young child feeding. Model Chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. Geneva: WHO; 2009.
 4. Daelmans B, Ferguson E, Lutter CK, Singh N, et al. Designing appropriate complementary feeding recommendations: tools for programmatic action. *Matern Child Nutr*. 2013;9(Suppl 2):116-30.
 5. Zezza A, Tasciotti L. Urban agriculture, poverty, and food security: Empirical evidence from a sample of developing countries. *Food Policy*. 2010;35(4):265-73.
 6. Argentina. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud: Documento de resultados. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2007.
 7. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Base de datos REDATAM. Argentina, 2010. [Consulta: 16 de julio de 2021]. Disponible en: https://redatam.indec.gov.ar/argbin/RpWebEngine.exe/PortalAction?&MODE=MAIN&BASE=CPV2010A&MAIN=WebServerMain.inl&_ga=2.59343589.950624587.1626440426-1419892933.1626440426
 8. Organización Panamericana de la Salud; Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. ProPAN: Proceso para la Promoción de la Alimentación del Niño: Manual de Trabajo de Campo. Washington, DC: OPS; 2013.
 9. Gibson RS, Charrondiere UR, Bell W. Measurement errors in dietary assessment using self-reported 24-hour recalls in low-income countries and strategies for their prevention. *Adv Nutr*. 2017;8(6):980-91.
 10. Steinfeldt L, Anand J, Murayi T. Food reporting patterns in the USDA Automated Multiple-Pass Method. *Procedia Food Sci*. 2013;2:145-56.
 11. López LB, Poy MS, Barreto L. Atlas fotográfico de alimentos: una propuesta para contextos educativos. Castelar: Laura Beatriz López; 2019.
 12. Suárez MM, López LB. Alimentación saludable: guía práctica para su realización. Buenos Aires: Hipocrático; 2012.
 13. Argentina. Ministerio de Salud. Implementación ENNyS 2004 – 2005. Anexo 14: Manual del encuestador. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2004.
 14. European Food Safety Authority. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal*. 2009;7(12):1423.
 15. Butte NF, Fox MK, Briefel RR, Siega-Riz AM, et al. Nutrient intakes of US infants, toddlers, and preschoolers meet or exceed Dietary Reference Intakes. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(Suppl 12):S27-37.
 16. Universidad Nacional de Lujan. ARGENFOODS. Tabla de composición de alimentos. Argentina, 2010. [Consulta: 23 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.argenfoods.unlu.edu.ar/Tablas/Tabla.htm>
 17. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Food Data Central. 2019. [Consulta: 23 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://fdc.nal.usda.gov/ndb>
 18. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de Salud Materno Infantil. Software SARA. Sistema de Análisis y Registro de Alimentos. Versión 1.2.12. 2014.
 19. World Health Organization. Indicators for assessing Infant and young child feeding practices part 2: measurement. Geneva: WHO; 2010.
 20. Department of Epidemiology of the German Institute of Human Nutrition Postdam-Rehbrücke (DIfE). The Multiple Source Method (MSM). 2020. [Consulta: 2 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://msm.dife.de/>
 21. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: National Academies Press; 2005.
 22. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
 23. Food and Agricultural Organization/World Health Organization. Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Bangkok: Food and Nutrition Division; 2001.
 24. Butte NF. Energy Requirements of Infants, Children and Adolescents. In Berthold K, ed. Pediatric nutrition in practice. 2nd ed. Basel: Karger; 2015:34-40.
 25. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment. Washington, DC: Institute of Medicine; 2000.
 26. StataCorp. Stata Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LLC; 2018.
 27. Osendarp S, Broersen B, van Liere M, De-Regil L, et al. Complementary Feeding Diets Made of Local Foods Can Be Optimized, but Additional Interventions Will Be Needed to Meet Iron and Zinc Requirements in 6- to 23-Month-Old Children in Low- and Middle-Income Countries. *Food Nutr Bull*. 2016;37(4):544-70.
 28. Damiani Di L, Gruszfeld D, Verduci E, Vecchi F, et al. Protein intakes and their nutritional sources during the first 2 years of life: secondary data evaluation from the European Childhood Obesity Project. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(11):1291-7.
 29. González Hernández N, López Robles GA, Prado López LM. Importancia de la nutrición: primeros 1,000 días de vida. *Acta Pediatr Hondu*. 2016;7(1):597-607.
 30. Jiménez-Aguilar A, González Castell D, Flores-Aldana M, Mundo-Rosas V, et al. Dietary intake and adequacy in Mexican preschool children: National Health and Nutrition Survey 2012. *Nutr Hosp*. 2018;35(5):1186-94.
 31. Brito A, Cori H, Olivares M, Mujica M, et al. Less than adequate vitamin D status and Intake in Latin America and the Caribbean: A problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull*. 2013;34(1):52-64.
 32. Zaragoza-Jordana M, Closa-Monasterolo R, Luque V, Ferré N, et al. Micronutrient intake adequacy in children from birth to 8 years. Data from the Childhood Obesity Project. *Clin Nutr*. 2018;37(2):630-7.
 33. Feyisa B, Tefera G, Endris B, Asayehu T, Gebreyesus S. Feeding practice, energy, and nutrient intake adequacy among children aged 6–23 months in Southern Ethiopia: a community based cross-sectional study. *Food Sci Nutr*. 2020;8(12):6680-90.
 34. Traber M. Vitamin E inadequacy in humans: causes and consequences. *Adv Nutr*. 2014;5(5):503-14.
 35. Ahluwalia N, Herrick K, Rossen L, Rhodes D, et al. Usual nutrient intakes of US infants and toddlers generally meet or exceed Dietary Reference Intakes: findings from NHANES 2009–2012. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(4):1167-74.
 36. Zapata M, Fortino J, Palmucci C, Padrós S, et al. Diferencias en las prácticas de lactancia materna y alimentación complementaria, según los indicadores básicos propuestos por la OMS, en niños con diferentes condiciones sociodemográficas de Rosario, Argentina. *Dieta*. 2015;33(150):12-20.
 37. Dafursa K, Gebremedhin S. Dietary Diversity among Children Aged 6–23 Months in Aleta Wondo District, Southern Ethiopia. *J Nutr Metab*. 2019;2019:2869424.
 38. Mekonnen T, Workie S, Yimer T, Mersha W. Meal frequency and dietary diversity feeding practices among children 6–23 months of age in Wolaita Sodo town, Southern Ethiopia. *J Health Popul Nutr*. 2017;36(1):18.
 39. Rangan A, Allman-Farinelli M, Donohoe E, Gill T. Misreporting of energy intake in the 2007 Australian Children's Survey: differences in the reporting of food types between plausible, under- and over-reporters of energy intake. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27(5):450-8.

Assessment of dietary intakes and feeding practices in children aged 6–23 months in a town in the Northeast region of Argentina

- a. Universidad Nacional del Chaco Austral, Department of Basic and Applied Sciences, Bachelor's Degree in Nutrition, Argentina.
- b. Institute for Advanced Technological Processes (Instituto de Investigaciones en Procesos Tecnológicos Avanzados, INIPTA), National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, CONICET), Argentina.
- c. Institute of Food Science and Technology (Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos, ICTA), School of Exact, Physical, and Natural Sciences, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
- d. Center for Research on Human Nutrition, School of Nutrition, School of Medical Sciences, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

E-mail address:

Jessica P. Spipp:
jessicaspipp@uncaus.edu.ar

Funding:

This study was funded by Universidad Nacional del Chaco Austral (Res. No. 332/18-C.S.) and through a doctoral fellowship granted by the National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, CONICET). Funding did not affect the study design and conduct.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-4-2021
Accepted: 3-8-2022

Jessica P. Spipp^{a,b} , Carola N. Riersman^a , Franco P. Rivas^{a,b} ,
Edgardo L. Calandri^c , Claudia Albrecht^d 

ABSTRACT

Introduction. An adequate quantity and quality of complementary feeding is essential during the first 2 years of life. The objective of this study was to assess dietary intakes and feeding practices in children aged 6–23 months in a town in the Northeast region of Argentina.

Population and methods. Descriptive, cross-sectional study (second semester of 2019). Intakes from 24-hour dietary recall interviews conducted among caregivers of children aged 6–23 months were assessed. Data were compared to dietary reference intakes. Feeding practices were assessed as per the World Health Organization's indicators.

Results. A total of 138 children aged 6–23 months were assessed. The mean adequacy ratio of energy and vitamins A, D, and E was below 100% for all ages, whereas the protein adequacy for children aged 7–12 and 13–23 months was 142.8% and 168.1%, respectively. A remarkable number of cases had energy and vitamin A intakes below the estimated average requirement. In relation to feeding practice indicators, 50.8% of infants received a minimum acceptable diet.

Conclusions. There is a high prevalence of an inadequate level of energy and critical nutrient intake during complementary feeding of the children aged 6–23 months included in the study. Nutritional interventions that promote feeding practices to improve micronutrient intake would be highly important for children's current and future health.

Key words: *nutritional needs, micronutrients, infant nutrition, nutritional epidemiology, Argentina.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.369>

To cite: Spipp JP, Riersman CN, Rivas FP, Calandri EL, Albrecht C. Assessment of dietary intakes and feeding practices in children aged 6–23 months in a town in the Northeast region of Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):369-376.

INTRODUCTION

Early childhood is a period of rapid growth and vulnerability. During this stage, young children undergo major physiological changes, and consequently nutritional deficiencies are common due to the high nutrient and energy demands.¹⁻³ According to more recent data about the quality of complementary feeding and feeding practices worldwide, 2 out of 3 children aged 6–23 months do not receive even the necessary minimum diet to grow up healthy. According to the latest data from the United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF), the burden of micronutrient deficiency remains unresolved, especially in low- and middle-income countries, where nearly 400 million children suffer from vitamin and other essential nutrient deficiencies.¹ In these countries, complementary feeding practices are often untimely, unsafe, and deficient in adequate diversity, frequency, and quantity of foods and nutrients due to multiple factors like poverty, a poor maternal education, and limited access to food.^{4,5}

To date, the latest available national data on nutritional intake in this age group are derived from the first National Survey on Nutrition and Health (Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, ENNyS) conducted in 2004-2005, where the consumption of energy, fiber, vitamin C, vitamin A, calcium, and iron were highlighted as critical nutrients in the diet of children aged 6–23 months. In addition, the lowest mean nutrient intake levels were observed in the Northeast region

of Argentina (NEA) compared to the rest of the regions.⁶ However, there is no updated information available at a national or regional level, which would be of utmost importance when promoting appropriate nutritional interventions.

The objective of this study was to assess nutrient intake and feeding practices in children aged 6–23 months in a town of the NEA.

POPULATION AND METHODS

Study design and sociodemographic characteristics of the study population

This was a descriptive, cross-sectional study conducted during the second semester of 2019. The population consisted of children aged 6–23 months covered by the mother and child plan (MCP), whose objective is to improve health care coverage and reduce maternal and pediatric morbidity and mortality in socio-economically vulnerable sectors in a public health care center located in Taco Pozo. This is a town in the province of Chaco where sociodemographic and geographic conditions are unfavorable. According to the National Statistics and Censuses Institute of Argentina (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, INDEC), 30.8% of households show an indicator of unmet basic needs; 9.4%, overcrowding conditions; and 33% have no access to the water supply network.⁷

The sample size was estimated considering an expected prevalence of timely complementary feeding of 50%, a 95% confidence level, a 5% accuracy level, a 10% non-response rate, and finite population correction, with an estimated sample of 180 participants. A convenience, non-probabilistic sampling was used. Children born at term were selected and those with acute and chronic conditions probably associated with an impaired nutritional status or who required specific feeding were excluded. Participants were asked about their sociodemographic characteristics such as sex, age, maternal status data, and about any guidance received regarding complementary feeding.

Assessment of dietary intake

Intake was assessed via 24-hour dietary recall (24HR) interviews using the multiple pass technique.^{8–10} Data were collected by nutrition students during their professional practice rounds, and were trained and supervised by nutritionists. In 20% of the sample, the 24HR was repeated on

2 non-consecutive days to estimate usual intakes adjusting for intra-individual variations. Neither water consumption nor added salt intake were recorded. Portion sizes were estimated using visual aids of food and reference cookware.¹¹ The composition of some meals was standardized based on basic and regional recipes.^{12,13} Subsequently, the net weights of each food were determined, considering the correction factor and the weight modification due to cooking in the case of cereals and legumes.¹² An average breast milk volume of 600 mL/day was estimated for breastfed infants, given that it was not possible to measure it.^{14,15} Nutrient intake was mainly estimated based on the Argenfoods chemical composition table, supplementing the values of the nutrients absent in this table with other databases and/or labels of the packaged foods.^{16–18}

Assessment of complementary feeding practices

Feeding practices were assessed using the indicators proposed by the World Health Organization (WHO): continuous breastfeeding at 1 year old, introduction of complementary foods, minimum dietary diversity (MDD) (≥ 4 food groups consumed in the previous day), minimum meal frequency (MMF) (minimum daily meals are 2 for breastfed children aged 6–8 months, 3 for children aged 9–23 months, and 4 for non-breastfed children), minimum acceptable diet (MAD) (proportion of children who received a MAD during the previous day and MMF), and consumption of iron-rich or iron-fortified foods.¹⁹

Statistical analysis

Usual intakes were estimated using the Multiple Source Method[®] software (version 1.0.1, 2020).²⁰ Results were compared to dietary reference intakes (DRIs) specific for each age, as established by the Institute of Medicine (IOM).^{21,22} DRIs include estimated average requirements (EARs), dietary recommendations (DRs), and adequate intakes (AIs) for various nutrients. EARs were used for vitamin A, B12, and folates as established by the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) for children aged 6–12 months because the IOM does not provide an equivalent value.²³ DRs for energy are based on the calories necessary for total energy expenditure and growth.²⁴ Carbohydrate and fat intake was compared to acceptable

macronutrient distribution ranges (AMDRs) and fiber intake based on AI only for children aged 13–23 months.²¹

Nutrient adequacy was determined as the average percentage covered by DRs or AIs (the latter was used if the DR value for the specific nutrient was not available). In addition, the EAR cut-off point method was used to estimate the proportion of children whose intake does not meet nutrient requirements.²⁵ The energy distribution of macronutrients by age was also studied.

Stratified analyses for each age group (6 months, 7–12 months, and 13–23 months) were done. The Shapiro-Wilk test was used to corroborate the normality of nutrient distribution. The *t* test was used to determine a significant difference between the intake of each nutrient and the DR/AI value. The differences between age groups were assessed using the ANOVA or the Kruskal-Wallis test, depending on whether or not data had a normal distribution. Proportions were compared using the χ^2 test. Statistical analyses were performed with the STATA[®] software program, version 15.1.²⁶ A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

Ethical considerations

The research protocol was approved by the Research Bioethics Committee of Hospital 4 de junio “Dr. Ramón Carrillo” in the city of Presidencia Roque Sáenz Peña, Chaco (Res. 0038/21). Parents or legal guardians signed an informed consent.

RESULTS

Sociodemographic characteristics

The study included 138 children; of these, 50.7% were males. Most caregivers were the mothers of these children (98.5%), except for 2, whose main caregiver was the grandmother. Mothers' mean age (standard deviation, SD) was 27.8 years (8.5 years). Children's mean age (SD) was 12.9 months (4.4 months). The characteristics of the sample are presented in *Table 1*.

Dietary intake

The usual energy and nutrient intake by age group is described in *Tables 2, 3, and 4*. The mean intake of calories, fat, vitamins A, D, and E in the study subjects at 6 months old was significantly lower than the DRs/AIs. In the group of children

aged 7–12 months old, the mean intake of iron, vitamins A, C, D, and E was significantly lower than the DRs/AIs. In the group of children aged 13–23 months, the mean intake of most nutrients was significantly lower than the DRs/AIs, except for proteins, vitamin A, vitamin C, thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B12, phosphorus, zinc, and magnesium (*p* > 0.05). There were statistically significant differences among the age groups in terms of the proportion of children whose mean intake was below the EAR for iron (*p* = 0.000), folates (*p* = 0.018), and vitamin B12 (*p* = 0.004); such inadequate intakes are higher in the 6-month and 7–12-month old groups.

Percent contributions of macronutrients to total energy by age group are described in *Figure 1*. The mean average energy intake (SD) in children aged 6–23 months was 768.6 kcal/day (328.4 kcal/day); carbohydrates, proteins, and fat accounted for 50.7%, 11.4%, and 37.8% of calories, respectively. It was noted that the older the children, the higher the proportion of energy provided by proteins; however, no significant differences were observed in the proportion of calorie intake from carbohydrates and fat in terms of age. Animal proteins accounted for an average of 75.5% of protein intake in children aged 6–23 months; of this, 21% corresponded to meat/eggs, whereas most proteins (79.0%) corresponded to dairy.

Complementary feeding practices

It was observed that 70.3% of all children were currently continuing with breastfeeding. In 46.0% of children, complementary feeding was introduced at 6 months old, whereas in 28.3% and 25.7%, it was done before and after 6 months old, respectively. The median meal frequency was 4 meals a day on the day prior to the interview. *Table 5* shows the level of compliance with complementary feeding practices.

DISCUSSION

The number of children with inadequate energy intakes in this study was higher than the values observed in the ENNyS, the national reference study, in which 31.7% of children aged 6–23 months had energy intakes below their needs, a value that increased to 42.4% in the NEA.⁶ As for proteins, the trend towards consumption above requirements has also been observed in other countries.^{27,28} In our study, all age groups

TABLE 1. Sociodemographic characteristics of study participants in Taco Pozo, Chaco, 2019 (n = 138)

Parameters	% (n)
Age groups (months)	
6	7.3 (10)
7–12	38.4 (53)
13–23	54.3 (75)
Maternal marital status	
Single	46.4 (64)
Married	11.6 (16)
Cohabiting	40.6 (56)
Separated/divorced	1.4 (2)
Maximum level of maternal education	
None	12.4 (17)
Primary education	42.3 (58)
Secondary education	35.8 (49)
Tertiary/university education	9.5 (13)
Maternal occupation	
Unemployed	63.2 (86)
Student	14.0 (19)
Employee	12.5 (17)
Self-employed	10.3 (14)
Received guidance about complementary feeding	
From a family member	10.2 (14)
From a health care provider	24.8 (34)
On their own	5.8 (8)
Did not receive any information	59.1 (81)

TABLE 2. Usual nutrient intake in children aged 6 months and comparison with dietary reference intakes (n = 10)

	DRIs		Mean (95% CI)	Median (IQR)	% DR/AI	% < EAR
	DR/AI	EAR				
Energy (kcal)	682	^a	516.7 (373.2–660.2)	519.3 (426.7–617.3)	75.8	70.0
Carbohydrates (g)	60 ^b	-	62.6 (42.3–82.9)	59.4 (42.8–76.0)	104.3	-
Proteins (g)	9.1 ^b	-	7.8 (5.9–9.8)	7.4 (5.6–9.7)	86.1	-
Fat (g)	31 ^b	-	25.1 (18.6–31.5)	27.2 (27.3–29.2)	80.9	-
Fiber (g)	-	-	2.6 (1.2–3.9)	2.3 (1.6–3.5)	-	-
Vitamin A (μg RAE)	400 ^b	180 ^c	96.9 (47.0–146.8)	79.5 (41.3–154.1)	6.4	80.0
Vitamin C (mg)	40 ^b	-	32.9 (19.8–45.9)	33.5 (26.7–49.4)	82.1	-
Vitamin D (μg)	10	-	1.3 (0.0–2.6)	0.6 (0.0–1.8)	5.2	-
Vitamin E (mg)	4 ^b	-	1.1 (0.7–1.5)	1.1 (0.8–1.5)	27.6	-
Thiamin (mg)	0.2 ^b	-	0.2 (0.2–0.3)	0.2 (0.1–0.3)	116.0	-
Riboflavin (mg)	0.3 ^b	-	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.4)	128.3	-
Niacin (mg NE)	2 ^b	-	5.1 (3.5–6.7)	4.6 (3.7–6.3)	255.1	-
Folates (μg)	65	65 ^c	54.9 (24.6–85.3)	43.7 (23.5–104.8)	84.5	70.0
Vitamin B ₁₂ (μg)	0.4	0.32 ^c	0.5 (0.4–0.7)	0.4 (0.3–0.8)	128.9	40.0
Sodium (mg)	120 ^b	-	150.9 (89.3–212.5)	117.7 (107.9–175.7)	125.7	-
Potassium (mg)	400 ^b	-	557.3 (353.0–761.6)	481.7 (406.7–661.1)	139.3	-
Phosphorus (mg)	100 ^b	-	183.7 (143.3–224.1)	170.8 (151.9–226.4)	183.7	-
Calcium (mg)	200 ^b	-	237.8 (193.0–282.5)	219.9 (202.1–252.7)	118.9	-
Iron (mg)	0.27 ^b	-	1.2 (0.6–1.8)	0.9 (0.7–1.5)	428.1	-
Zinc (mg)	2 ^b	-	1.7 (0.9–2.6)	1.6 (0.8–2.3)	86.5	-
Magnesium (mg)	30 ^b	-	31.5 (18.0–45.1)	29.9 (22.1–42.4)	105.1	-

DRIs: dietary reference intakes; DR: dietary recommendation; AI: adequate intake; EAR: estimated average requirement; CI: confidence interval for the mean; IQR: interquartile range; % DR/AI: percentage of average adequacy of mean intake to DR/AI; % < EAR: percentage of cases whose mean intake is below the EAR; RAE: retinol activity equivalent; NE: niacin equivalent.

^a Estimated energy requirement (EER) by age and sex.

^b Values corresponding to AI.

^c EAR value established by FAO 2001.

exceeded the current recommendation, which establishes an intake of 50% of high biological value protein for children aged 6–12 months and 20–40% for children older than 1 year.²⁹

When complementary feeding is initiated, the intake of some micronutrients may be insufficient, increasing the risk for deficiencies.³ Vitamin A and D deficiencies are global health problems, and data similar to that observed in this study have been reported for infants in Latin America, Europe, and Africa.^{30–33} Vitamin E deficiency is rare in adults, but frequent in children, probably because they have limited reserves and grow rapidly.³⁴ In relation to iron, the data obtained differ from the results of the ENNyS, where only 18.9% of children

aged 6–23 months in Argentina had intakes below the EAR.⁶ Meeting the iron requirements of young children is critical for an optimal functioning, including cognition and immunity.³⁵ In our study, just over 50% of the children consumed iron-rich or iron-fortified foods, so it is necessary to conduct more in-depth investigations to establish the factors associated with low intakes and bioavailability. It is worth taking into account that this study did not analyze the contributions from supplements administered routinely that would ensure the coverage of daily needs, thus avoiding outliers in nutrient distribution because only 8.2% of interviewed participants consumed such supplements.

TABLE 3. Usual nutrient intake in children aged 7–12 months and comparison with dietary reference intakes ($n = 53$)

	DRIs		Mean (95% CI)	Median (IQR)	% DR/AI	% < EAR
	DR/AI	EAR				
Energy (kcal)	756	^a	708.4 (626.3–790.6)	613.1 (468.8–973.1)	93.7	52.8
Carbohydrates (g)	95 ^b	-	90.0 (78.5–101.5)	81.1 (53.7–125.2)	94.8	-
Carbohydrates (% kcal)	AMDRs: 45–65 ^c		50.6 (48.4–52.7)	49.9 (45.4–53.9)	-	35.7 ^e
Proteins (g)	11	1 g/kg	15.7 (13.1–18.3)	12.5 (8.8–20.9)	142.8	30.2
Fat (g)	30 ^b	-	30.4 (27.2–33.7)	29.3 (25.5–39.8)	101.4	-
Fat (% kcal)	AMDRs: 30–40 ^c		39.0 (36.3–41.7)	39.7 (34.6–44.4)	-	14.3 ^e
Fiber (g)	-	-	3.0 (2.5–3.5)	3.1 (1.8–4.1)	-	-
Vitamin A (μg RAE)	500 ^b	400 ^d	211.3 (153.2–269.3)	173.5 (52.4–286.1)	22.6	50.9
Vitamin C (mg)	-	-	30.2 (26.6–33.7)	30.6 (27.4–37.5)	60.3	-
Vitamin D (μg)	10	-	2.3 (1.5–3.2)	1.5 (0.2–3.0)	23.4	-
Vitamin E (mg)	5 ^b	-	1.9 (1.6–2.2)	2.0 (1.5–2.6)	38.2	-
Thiamin (mg)	0.3 ^b	-	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.2–0.5)	133.0	-
Riboflavin (mg)	0.4 ^b	-	0.8 (0.6–1.0)	0.6 (0.3–1.0)	201.4	-
Niacin (mg NE)	4 ^b	-	7.5 (6.6–8.4)	7.0 (5.0–9.1)	187.3	-
Folates (μg)	80 ^b	-	86.4 (70.4–102.4)	81.9 (48.1–126.7)	108.0	32.1
Vitamin B ₁₂ (μg)	0.5 ^b	0.32 ^d	1.4 (0.9–1.8)	1.0 (0.2–1.7)	277.7	3.8
Sodium (mg)	370 ^b	-	404.9 (172.4–637.4)	211.8 (107.8–345.9)	109.4	-
Potassium (mg)	700 ^b	-	834.3 (702.5–966.1)	731.7 (494.6–1069.4)	119.2	-
Phosphorus (mg)	275 ^b	-	368.4 (288.0–448.8)	314.9 (174.9–517.1)	134.0	-
Calcium (mg)	260 ^b	-	401.2 (317.6–484.8)	361.6 (219.8–491.9)	154.3	-
Iron (mg)	11	6.9	2.5 (1.6–3.3)	2.0 (1.2–2.6)	19.3	96.2
Zinc (mg)	3	2.5	2.8 (2.3–3.4)	2.6 (1.4–4.1)	94.8	43.4
Magnesium (mg)	75 ^b	-	57.5 (45.7–69.4)	49.2 (28.9–95.7)	76.7	-

DRIs: dietary reference intakes; DR: dietary recommendation; AI: adequate intake; EAR: estimated average requirement; CI: confidence interval for the mean; IQR: interquartile range; % DR/AI: percentage of average adequacy of mean intake to DR/AI; % < EAR: percentage of cases whose mean intake is below the EAR; RAE: retinol activity equivalent; NE: niacin equivalent; AMDRs: acceptable macronutrient distribution ranges.

^a Estimated energy requirement (EER) by age and sex.

^b Values corresponding to AI.

^c Estimated for children aged 12 months.

^d EAR value established by FAO 2001.

^e % < AMDR: determined as intake below the lower limit of AMDR.

TABLE 4. Usual nutrient intake in children aged 13–23 months and comparison with dietary reference intakes (n = 75)

	DRIs		Mean (95% CI)	Median (IQR)	% DR/AI % < EAR	
	DR/AI	EAR				
Energy (kcal)	1092	^a	844.7 (766.6–922.8)	819.8 (611.1–1091.9)	77.4	50.7
Carbohydrates (g)	130	100	109.3 (98.3–120.4)	111.9 (69.7–134.7)	84.1	44.0
Carbohydrates (% kcal)	AMDRs: 45–65		52.0 (49.6–54.5)	49.4 (45.9–57.0)	-	22.7 ^c
Proteins (g) ^b	13	0.87 g/kg	21.8 (19.0–24.7)	19.6 (12.8–29.5)	168.1	14.7
Fat (g)	-	-	33.7 (30.3–37.2)	33.2 (25.4–39.8)	-	-
Fat (% kcal)	AMDRs: 30–40		36.4 (33.9–38.9)	37.9 (30.1–44.6)	-	24.0 ^c
Fiber (g)	19 ^b	-	4.1 (3.6–4.6)	4.1 (2.8–5.4)	21.6	-
Vitamin A (µg RAE)	300 ^b	210	340.8 (263.5–418.1)	246.3 (99.5–426.4)	35.4	48.0
Vitamin C (mg)	15	13	36.4 (31.2–41.5)	32.9 (27.4–43.9)	242.4	9.3
Vitamin D (µg)	15	10	4.0 (2.8–5.2)	2.2 (0.7–5.0)	25.2	90.7
Vitamin E (mg)	6	5	2.2 (1.8–2.6)	1.9 (0.9–2.9)	36.6	92.0
Thiamin (mg)	0.5	0.4	0.5 (0.4–0.5)	0.4 (0.3–0.6)	97.2	33.3
Riboflavin (mg)	0.5	0.4	1.0 (0.8–1.2)	0.7 (0.5–1.2)	200.1	16.0
Niacin (mg NE)	6	5	10.3 (9.2–11.3)	9.4 (7.0–12.8)	171.0	14.7
Folates (µg)	150	120	119.3 (102.1–136.6)	116.4 (62.7–159.1)	79.5	53.3
Vitamin B ₁₂ (µg)	0.9	0.7	2.2 (1.7–2.6)	1.5 (0.9–2.8)	240.4	17.3
Sodium (mg)	1000 ^b	-	460.2 (300.0–620.3)	307.2 (192.9–535.2)	46.0	-
Potassium (mg)	3000 ^b	-	1132.4 (970.7–1294.1)	1051.6 (609.7–1529.9)	37.7	-
Phosphorus (mg)	460	380	509.5 (424.1–594.8)	420.8 (238.7–738.9)	110.8	45.3
Calcium (mg)	700	500	501.5 (415.2–587.8)	386.2 (243.6–597.2)	71.6	66.7
Iron (mg)	7	3	3.2 (2.4–3.9)	2.6 (1.7–3.9)	45.2	60.0
Zinc (mg)	3	2.5	4.0 (3.3–4.7)	3.6 (1.7–5.6)	133.8	37.3
Magnesium (mg)	80 ^b	65	86.6 (72.5–100.8)	74.4 (39.5–128.5)	108.3	40.0

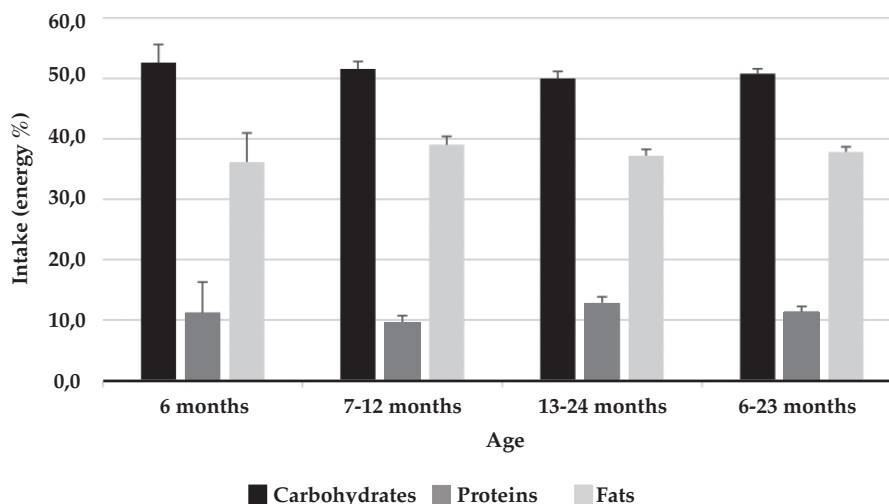
DRIs: dietary reference intakes; DR: dietary recommendation; AI: adequate intake; EAR: estimated average requirement; CI: confidence interval for the mean; IQR: interquartile range; % DR/AI: percentage of average adequacy of mean intake to DR/AI; % < EAR: percentage of cases whose mean intake is below the EAR; RAE: retinol activity equivalent; NE: niacin equivalent; AMDRs: acceptable macronutrient distribution ranges.

^a Estimated energy requirement (EER) by age.

^b Values corresponding to AI.

^c % < AMDR: determined as intake below the lower limit of AMDR.

FIGURE 1. Energy intake from macronutrients by age group in the population of Taco Pozo, Chaco, 2019 (mean ± standard error)



More than half of the children were shown to meet a MDD, an indicator of micronutrient density, and although most of the children received a MMF, the prevalence is lower than that observed in other studies.^{33,36} Meal frequency is an indirect indicator of calorie intake from complementary foods, which may explain the low energy adequacy.¹⁹ The MAD was slightly lower than that observed in another study conducted at a national level, but higher than the findings in other countries.^{33,36-38} This last indicator provides a useful way of assessing both the quantity and quality of young children's diets, as it considers multiple dimensions of feeding.¹⁹

Some of the relevant aspects of this study are the use of an interview technique that aims to minimize recall biases and that intakes were collected twice in a sub-sample to account for daily intake variation.^{9,10}

The limitations of the study include its cross-sectional nature, which did not allow seasonal variation in consumption to be taken into account, and the non-probabilistic sampling without stratifying by age group for the calculation of the sample size. Although the optimal method for this type of study is random sampling to ensure representativeness and avoid a selection bias, its design was chosen because of the difficulty of contacting participants in any other way, given that the sample was restricted to a population with low economic resources attending the public health system; therefore, results should be assessed in this context. In addition, the planned sample size was not reached due to the health emergency situation caused by the coronavirus disease 2019 (COVID-19). Although caregivers

can be reliable reporters of children's food intake, with the 24HR method there may be errors in respondents' recall lapses, as well as incorrect estimation of portion sizes consumed.³⁹ However, to reduce the error of omission, visual models and household cookware were used to assist in the estimation of portions.

The study is expected to be extended in the future to include the possible relationship between nutritional intakes, feeding practices, and sociodemographic characteristics, in order to identify risk factors and propose timely interventions.

CONCLUSION

This study demonstrated that the intake of energy and several nutrients is below the recommendations, including vitamins A, D, and E, iron, and calcium; however, it showed an over-adequacy for protein intake among children older than 6 months. In addition, a remarkable proportion of cases does not comply with the indicators for complementary feeding practices. This indicates that interventions are required to improve feeding in infants and toddlers in this town in the NEA. ■

REFERENCES

1. United Nations Children's Fund. Nutrition, for Every Child: UNICEF Nutrition Strategy 2020-2030. New York: UNICEF; 2020.
2. Victora CG, Christian P, Vdaletti LP, Gatica-Domínguez G, et al. Revisiting maternal and child undernutrition in low-income and middle-income countries: variable progress towards an unfinished agenda. *Lancet*. 2021; 397(10282):1388-99.
3. World Health Organization. Infant and young child feeding. Model Chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. Geneva: WHO; 2009.

TABLE 5. Compliance with complementary feeding practices according to the World Health Organization's indicators (n = 138)

Indicator	n	% (95% CI)
Continued breastfeeding at 1 year old ^a	38	77.5 (63.4–88.2)
Introduction of complementary foods ^b	25	89.3 (71.8–97.7)
MDD	85	61.6 (52.9–69.7)
MMF	96	69.6 (61.2–77.1)
MAD	65	50.8 (41.8–59.7)
Consumption of iron-rich or iron-fortified foods	78	56.5 (47.8–64.9)

CI: confidence interval for the ratio; MDD: minimum dietary diversity; MMF: minimum meal frequency;

MAD: minimum acceptable diet.

^a For children aged 12–15 months.

^b For children aged 6–8 months.

4. Daelmans B, Ferguson E, Lutter CK, Singh N, et al. Designing appropriate complementary feeding recommendations: tools for programmatic action. *Matern Child Nutr.* 2013; 9(Suppl 2):116-30.
5. Zezza A, Tasciotti L. Urban agriculture, poverty, and food security: Empirical evidence from a sample of developing countries. *Food Policy.* 2010; 35(4):265-73.
6. Argentina. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud: Documento de resultados. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2007.
7. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Base de datos REDATAM. Argentina, 2010. [Accessed on: July 16th, 2021]. Available at: https://redatam.indec.gob.ar/argbin/RpWebEngine.exe/PortalAction?&MODE=MAIN&BASE=CPV2010A&MAIN=WebServerMain.inl&_ga=2.59343589.950624587.1626440426-1419892933.1626440426
8. Organización Panamericana de la Salud; Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. ProPAN: Proceso para la Promoción de la Alimentación del Niño: Manual de Trabajo de Campo. Washington, DC: OPS; 2013.
9. Gibson RS, Charrondiere UR, Bell W. Measurement errors in dietary assessment using self-reported 24-hour recalls in low-income countries and strategies for their prevention. *Adv Nutr.* 2017; 8(6):980-91.
10. Steinfeldt L, Anand J, Murayi T. Food reporting patterns in the USDA Automated Multiple-Pass Method. *Procedia Food Sci.* 2013; 2:145-56.
11. López LB, Poy MS, Barreto L. Atlas fotográfico de alimentos: una propuesta para contextos educativos. Castelar: Laura Beatriz López; 2019.
12. Suárez MM, López LB. Alimentación saludable: guía práctica para su realización. Buenos Aires: Hipocrático; 2012.
13. Argentina. Ministerio de Salud. Implementación ENNyS 2004 □ 2005. Anexo 14: Manual del encuestador. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2004.
14. European Food Safety Authority. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal.* 2009; 7(12):1423.
15. Butte NF, Fox MK, Briefel RR, Siega-Riz AM, et al. Nutrient intakes of US infants, toddlers, and preschoolers meet or exceed Dietary Reference Intakes. *J Am Diet Assoc.* 2010; 110(Suppl 12):S27-37.
16. Universidad Nacional de Lujan. ARGENFOODS. Tabla de composición de alimentos. Argentina, 2010. [Accessed on: May 23rd, 2020]. Available at: <http://www.argenfoods.unlu.edu.ar/Tablas/Tabla.htm>
17. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Food Data Central. 2019. [Accessed on: May 23rd, 2020]. Available at: <https://fdc.nal.usda.gov/ndb>
18. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de Salud Materno Infantil. Software SARA. Sistema de Análisis y Registro de Alimentos. Versión 1.2.12. 2014.
19. World Health Organization. Indicators for assessing Infant and young child feeding practices part 2: measurement. Geneva: WHO; 2010.
20. Department of Epidemiology of the German Institute of Human Nutrition Postdam-Rehbrücke (DIfE). The Multiple Source Method (MSM). 2020. [Accessed on: September 2nd, 2020]. Available at: <https://msm.dife.de/>
21. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: National Academies Press; 2005.
22. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
23. Food and Agricultural Organization/World Health Organization. Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Bangkok: Food and Nutrition Division; 2001.
24. Butte NF. Energy Requirements of Infants, Children and Adolescents. In Berthold K, ed. Pediatric nutrition in practice. 2nd ed. Basel: Karger; 2015.p.34-40.
25. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment. Washington, DC: Institute of Medicine; 2000.
26. StataCorp. Stata Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LLC; 2018.
27. Osendarp S, Broersen B, van Liere M, De-Regil L, et al. Complementary Feeding Diets Made of Local Foods Can Be Optimized, but Additional Interventions Will Be Needed to Meet Iron and Zinc Requirements in 6- to 23-Month-Old Children in Low- and Middle-Income Countries. *Food Nutr Bull.* 2016; 37(4):544-70.
28. Damianidi L, Gruszfeld D, Verduci E, Vecchi F, et al. Protein intakes and their nutritional sources during the first 2 years of life: secondary data evaluation from the European Childhood Obesity Project. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70(11):1291-7.
29. González Hernández N, López Robles GA, Prado López LM. Importancia de la nutrición: primeros 1,000 días de vida. *Acta Pediatr Hondur.* 2016; 7(1):597-607.
30. Jiménez-Aguilar A, González Castell D, Flores-Aldana M, Mundo-Rosas V, et al. Dietary intake and adequacy in Mexican preschool children: National Health and Nutrition Survey 2012. *Nutr Hosp.* 2018; 35(5):1186-94.
31. Brito A, Cori H, Olivares M, Mujica M, et al. Less than adequate vitamin D status and Intake in Latin America and the Caribbean: A problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull.* 2013; 34(1):52-64.
32. Zaragoza-Jordana M, Closa-Monasterolo R, Luque V, Ferré N, et al. Micronutrient intake adequacy in children from birth to 8 years. Data from the Childhood Obesity Project. *Clin Nutr.* 2018; 37(2):630-7.
33. Feyisa B, Tefera G, Endris B, Asayehu T, Gebreyesus S. Feeding practice, energy, and nutrient intake adequacy among children aged 6–23 months in Southern Ethiopia: a community based cross-sectional study. *Food Sci Nutr.* 2020; 8(12):6680-90.
34. Traber M. Vitamin E inadequacy in humans: causes and consequences. *Adv Nutr.* 2014; 5(5):503-14.
35. Ahluwalia N, Herrick K, Rossen L, Rhodes D, et al. Usual nutrient intakes of US infants and toddlers generally meet or exceed Dietary Reference Intakes: findings from NHANES 2009–2012. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104(4):1167-74.
36. Zapata M, Fortino J, Palmucci C, Padrós S, et al. Diferencias en las prácticas de lactancia materna y alimentación complementaria, según los indicadores básicos propuestos por la OMS, en niños con diferentes condiciones sociodemográficas de Rosario, Argentina. *Dieta.* 2015; 33(150):12-20.
37. Dafursa K, Gebremedhin S. Dietary Diversity among Children Aged 6–23 Months in Aleta Wondo District, Southern Ethiopia. *J Nutr Metab.* 2019; 2019:2869424.
38. Mekonnen T, Workie S, Yimer T, Mersha W. Meal frequency and dietary diversity feeding practices among children 6–23 months of age in Wolaita Sodo town, Southern Ethiopia. *J Health Popul Nutr.* 2017; 36(1):18.
39. Rangan A, Allman-Farinelli M, Donohoe E, Gill T. Misreporting of energy intake in the 2007 Australian Children's Survey: differences in the reporting of food types between plausible, under- and over-reporters of energy intake. *J Hum Nutr Diet.* 2014; 27(5):450-8.

Escorpionismo en pediatría: estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de factores predictores de gravedad

Pediatric scorpionism: a descriptive, cross-sectional, and retrospective study of predictors of severity

Santiago Suasnábar^{a,b}, Claudia Godoy^a, Andrea Forchino^a, Gustavo Armando^{c,d}

RESUMEN

Introducción. El emponzoñamiento por *Tityus carrilloi n. sp.* representa una amenaza para la vida. Según las manifestaciones clínicas, se clasifica en leve, moderado y grave.

Objetivo. Comparar las características epidemiológicas y bioquímicas en niños con escorpionismo leve, moderado y grave.

Población y métodos. Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. Se analizaron las consultas de menores de 15 años picados por *Tityus carrilloi n. sp.* entre enero de 2017 y diciembre de 2018 en un hospital pediátrico de tercer nivel en Santa Fe (Argentina).

Resultados. Se incluyeron 524 niños, el 81% (421) con dolor local y el 19% (103) con manifestaciones sistémicas. Los niños con síntomas sistémicos de escorpionismo fueron más pequeños en edad que los que presentaron manifestaciones locales ($p < 0,001$). En el invierno los niños desarrollaron 8 veces más manifestaciones sistémicas de escorpionismo y durante la primavera, 2,4 veces más que durante el verano.

De los 103 niños internados, 80 fueron casos moderados y 23, graves. No hubo diferencias entre grupos en edad ($p = 0,29$) ni en la demora en recibir suero antiescorpiónico ($p = 0,81$). El tiempo de internación fue mayor en los graves ($p < 0,001$).

Los valores de glóbulos blancos o glucemia mayores a 30 000 cel/ml y 300 mg/dl respectivamente estuvieron presentes casi exclusivamente en escorpionismos graves.

Conclusión. En niños picados por el escorpión *Tityus carrilloi n. sp.*, el riesgo de desarrollar manifestaciones sistémicas fue mayor cuanto menor fue la edad y durante el invierno y la primavera. Los valores de glóbulos blancos y de glucemia fueron mayores en niños con escorpionismo grave.

Palabras clave: picaduras de escorpión, *Tityus carrilloi n. sp.*, manifestaciones clínicas, pediatría, epidemiología.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.377>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.377>

- a. Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe, Argentina.
- b. Centro de Investigaciones sobre Endemias Nacionales (CIEN), Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Argentina.
- c. Departamento Programas de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni, Santa Fe, Argentina.
- d. Departamento de Matemática, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Argentina.

Correspondencia:
Santiago Suasnábar:
smsuasnabar@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 9-11-2021
Aceptado: 7-3-2022

Cómo citar: Suasnábar S, Godoy C, Forchino A, Armando G. Escorpionismo en pediatría: estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de factores predictores de gravedad. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):377-383.

INTRODUCCIÓN

El envenenamiento por picadura de escorpión es un cuadro clínico que puede amenazar la vida de quien lo padece, particularmente en la población pediátrica. Representa un problema de salud pública en distintas regiones del mundo con climas tropicales o subtropicales, como África sahariana, India, Medio Oriente, México y América del Sur.¹

En Argentina se encuentran alrededor de 45 especies de escorpiones; *Tityus carrilloi n. sp.* es la de mayor importancia desde el punto de vista clínico.²⁻⁴ Recientemente se identificó la especie que circula en Argentina (*Tityus carrilloi n. sp.*) diferenciándola de la que predomina en Paraguay y en el sur de Brasil (*T. trivittatus*).⁵

El envenenamiento por estos arácnidos causa síntomas locales y sistémicos. El cuadro clínico es leve si presenta dolor urente en el sitio de la picadura sin manifestaciones sistémicas.³ En el cuadro moderado, se agregan vómitos, sudoración, rinorrea, frialdad en las extremidades, taquicardia, taquipnea e hipertensión arterial. Cuando, además, existe compromiso del estado de conciencia, uso de músculos accesorios para respirar, bradicardia y/o compromiso hemodinámico, se clasifica como escorpionismo grave.

En pediatría un 80-85% de las picaduras de *T. carrilloi n. sp.* son leves.⁶ El tratamiento consiste en aliviar el dolor y mantener al niño en observación durante un período de 6 horas.³ En el restante 15-20% que desarrolla manifestaciones

sistémicas de emponzoñamiento, es primordial la administración del antídoto específico.

El Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia recibe derivaciones de niños menores de 15 años de localidades del centro-norte de la provincia de Santa Fe, área donde viven aproximadamente 1 millón de habitantes, de los cuales entre 200 000 y 250 000 corresponden a población pediátrica.⁷ Desde la década de 1970, hay referencias sobre niños internados en Santa Fe por picaduras de escorpión y en 1990 aparecieron las primeras publicaciones de emponzoñamiento en nuestra región.⁸ Años después, se reportó una serie de casos de niños en unidad de terapia intensiva por envenenamiento grave por *T. trivittatus*.⁹

El objetivo de este trabajo fue comparar las características epidemiológicas y de laboratorio en niños menores de 15 años con escorpionismo leve, moderado o grave provenientes del centro-norte de la provincia de Santa Fe. La hipótesis de trabajo fue que existían factores asociados con la gravedad, que se comportaban como predictores de evolución clínica.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El diseño del estudio es descriptivo, transversal y retrospectivo. Se evaluaron los registros médicos de los niños que consultaron por picadura por *Tityus carrilloi n. sp.* en el Hospital Dr. Orlando Alassia entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2018.

Los niños fueron asistidos por un pediatra dedicado a emergencias. El servicio de guardia externa cuenta con imágenes de escorpiones para facilitar su identificación. El diagnóstico de picadura de *T. carrilloi n. sp.* se definió por la demostración del ejemplar, por el antecedente de la picadura de un escorpión cuya descripción coincidiera con las características típicas de este, o ante un cuadro de inicio súbito con manifestaciones clínicas y de laboratorio características, aún en ausencia del espécimen.

Los datos se registraron por dos vías: a) el pediatra de emergencia incorporó la atención en el sistema informático Diagnose® y, b) el Servicio de Epidemiología registró diariamente los casos de escorpionismo en una hoja de cálculo.

Se incluyeron en el estudio los niños menores de 15 años con diagnóstico de picadura de *T. carrilloi n. sp.* dentro de las 6 horas de ocurrido el incidente y en los que se contara al menos con la fecha, la procedencia, la edad y el sexo.

Fueron excluidos los casos en los cuales: a) no fue posible identificar el escorpión y;

b) cuando aun teniendo manifestaciones clínicas, no reunieran las tres alteraciones características de laboratorio (hiperglucemia, hipopotasemia y acidosis metabólica) en ausencia del escorpión.

De todos los niños se recabaron los siguientes datos: edad, sexo, fecha, procedencia y servicio de estancia hospitalaria. En aquellos pacientes que tuvieron manifestaciones sistémicas (cuadros moderados y graves), se revisaron las historias clínicas y fichas epidemiológicas de donde se obtuvo, además, la hora de la picadura, el sitio del cuerpo y la circunstancia en que se produjo; la presencia de comorbilidad, el tiempo de demora en la administración de suero antiescorpiónico, el valor de glóbulos blancos, plaquetas, glucemia, potasemia, uremia, estado ácido-base, amilaseemia, creatina-fosfoquinasa (CPK), alanina-aminotransferasa (GPT) y los días de estancia hospitalaria.

Entre los niños que presentaron manifestaciones locales (escorpionismo leve) y los que tuvieron síntomas sistémicos (escorpionismos moderado y grave), se realizó la comparación de sexo, edad, fecha de la picadura y procedencia. Se estratificó la fecha en las cuatro estaciones del año. Se analizó la asociación de variables mediante el cálculo de *odds ratio* por medio de una regresión logística múltiple. Además, se calculó la probabilidad de desarrollar manifestaciones sistémicas en función de la edad y las estaciones del año.

Por otra parte, entre los niños que presentaron síntomas moderados de escorpionismo y aquellos con manifestaciones graves, se realizó la comparación de datos epidemiológicos y de laboratorio.

Las variables continuas se expresaron como medias o medianas y las categóricas, como proporciones. Para realizar los intervalos de confianza, se utilizó *bootstrap* no paramétrico y la comparación de las medias mediante la prueba de las permutaciones. Para el análisis de variables categóricas, se utilizó la prueba de Fisher.

En los parámetros de laboratorio donde se observó diferencias entre los escorpionismos moderados y los graves, se realizó el análisis de curvas ROC para establecer un punto de corte.

Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo en todos los casos.

Para el análisis estadístico, se utilizó Stata® v12 o R 4.1.1 y para los gráficos, GraphPadPrism 5®.

Consideraciones éticas

El protocolo de trabajo fue aprobado por el

Comité de Evaluación de Estudios Científicos y Docencia del Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, y cumplió con los principios de la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se analizaron los registros de 532 niños con diagnóstico de picadura de escorpión y se excluyeron 8: en 7 no fue posible determinar con certeza el antecedente de picadura; el restante recibió suero antiescorpiónico y posteriormente se determinó que fue otra etiología la que originó los síntomas.

Cumplieron los criterios de inclusión

524 niños picados por *T. carrilloi n. sp.*, de los cuales 421 (80,3 %) tuvieron manifestaciones leves y 103 (19,7 %), moderadas o graves. De los 103 que requirieron tratamiento con suero antiescorpiónico, 80 fueron escorpionismos moderados y 23, graves.

La edad media en los niños fue de $7,1 \pm 4,2$ años. Durante la primavera y el verano se produjo el 83 % de las picaduras (Figura 1).

La edad se comportó como una variable asociada al desarrollo de manifestaciones sistémicas. Por cada año de incremento en la edad, la posibilidad de tener escorpionismo moderado o grave disminuyó un 11 % (Tabla 1).

FIGURA 1. Distribución mensual de los casos de escorpionismo del centro-norte de Santa Fe, durante los años 2017-2018

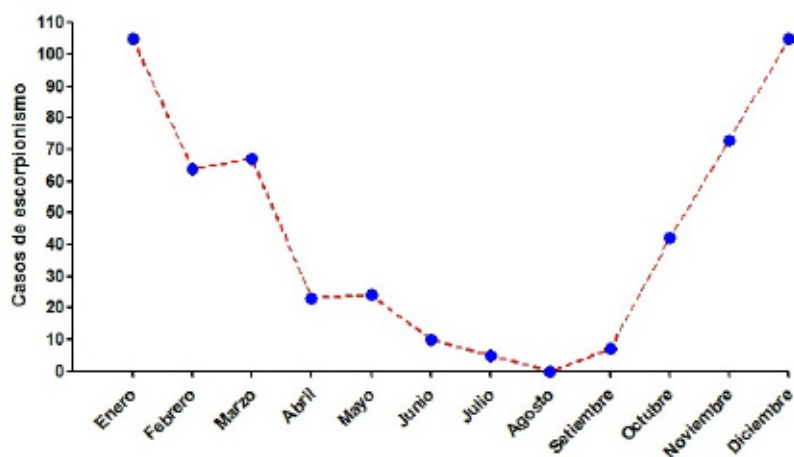


TABLA 1. Distribución de la gravedad de los casos de escorpionismo según el sexo, la edad, la procedencia y la estacionalidad (n = 524)

	Escorpionismo		Valor p	Regresión logística				
	Leve (n = 421)	Moderado/grave (n = 103)		OR	IC95 %	Valor p		
Sexo								
Masculino	230 (44) ^a	50 (9,5)	0,26	0,67	0,42-1,06	0,09		
Femenino	191 (36,4)	53 (10,1)		1				
Edad (años)	7,5 ± 4,2	5,6 ± 3,7	< 0,001	0,89	0,84-0,95	< 0,001		
Procedencia								
Santa Fe	372 (71)	76 (14,5)	< 0,001	1	1,31-2,11	< 0,001		
Otra ciudad	49 (9,3)	27 (5,2)		2,1				
Estaciones								
Verano	231 (44,3)	40 (7,7)	0,003 ^b	1	0,59-2,47	0,60		
Otoño	63 (12)	13 (2,5)		1,2				
Invierno	5 (1)	6 (1,1)		8,18			2,32-28,85	< 0,001
Primavera	122 (23)	44 (8,4)		2,40			1,44-3,99	0,001

^aEntre paréntesis se expresa el porcentaje sobre el total de casos para variables categóricas.

^bSe realizó la prueba de Fisher entre los dos grupos con mayor diferencia (verano e invierno).

OR: odds ratio; IC95 %: intervalo de confianza del 95 %.

Los niños procedentes de localidades fuera de la ciudad de Santa Fe tuvieron síntomas moderados/graves con una frecuencia dos veces mayor que los que provenían de la propia ciudad.

Las picaduras ocurridas durante el invierno desarrollaron síntomas de escorpionismo 8 veces más y durante la primavera 2,4 veces más que las que se produjeron en el verano.

La probabilidad de desarrollar manifestaciones sistémicas presentó en todas las estaciones del año una variación similar en función de la edad (Figura 2); sin embargo, las picaduras durante el invierno en niños menores de 2 años tuvieron entre el 60 % y el 70 % de probabilidad de desarrollar síntomas sistémicos, mientras que para el mismo rango etario descendió al 20-30 % durante el verano.

Por otra parte, entre los niños con escorpionismo moderado y aquellos con manifestaciones graves, se compararon características epidemiológicas y de laboratorio (Tabla 2). La mayoría de los casos se produjo durante la noche, en el horario de 0 a 8 horas, mientras los niños dormían o caminaban descalzos.

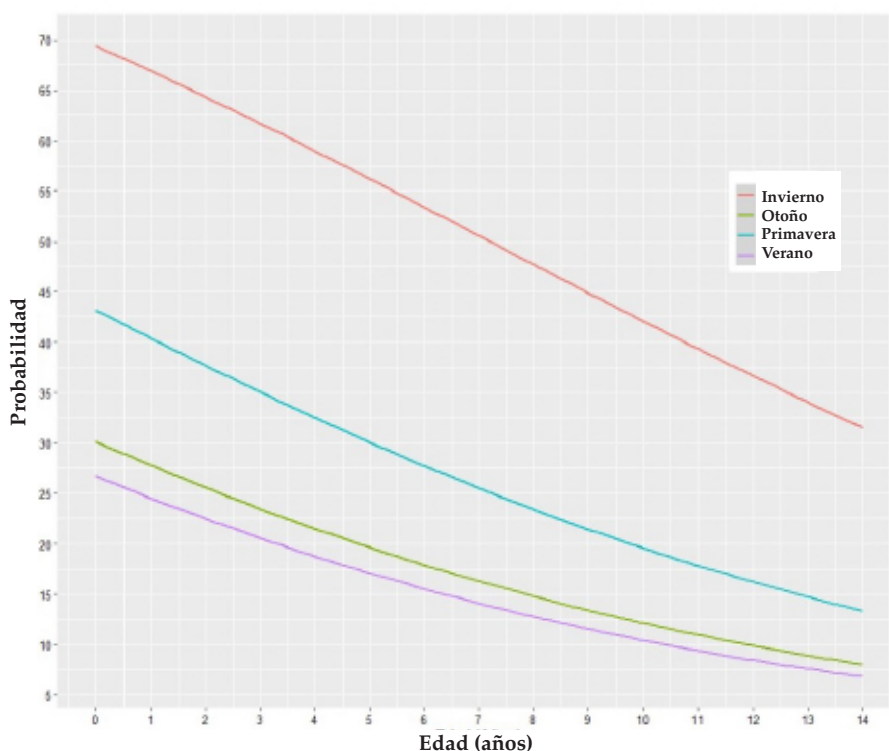
La demora en administrar suero antiescorpiónico fue mayor en los escorpionismos graves en relación con los moderados, aunque la diferencia entre ambos no fue estadísticamente significativa. El tiempo de internación fue mayor en los escorpionismos graves con una diferencia significativa entre los grupos.

En los 23 casos graves se obtuvo el valor de glóbulos blancos, plaquetas, glucemia, potasio, uremia, estado ácido-base y amilasa. Las determinaciones de CPK y GPT se realizaron en 20 y 15 casos respectivamente.

Los niños con escorpionismo grave presentaron valores más elevados de glóbulos blancos y de glucemia que los que tuvieron manifestaciones moderadas. A la inversa, las cifras de pCO_2 y de bicarbonato fueron más bajas en los graves en relación con los moderados.

Al realizar curvas ROC, un punto de corte de 30 300 glóbulos blancos obtuvo una sensibilidad del 17,4 % y una especificidad del 93,1 %, lo cual permitió clasificar correctamente al 75 % de los individuos. Para la glucemia, un valor de corte de 306 mg/dl obtuvo una sensibilidad del 26,1 % y una especificidad del 96 %, clasificando correctamente el 79,6 % de los casos (Figura 3).

FIGURA 2. Probabilidad en desarrollar manifestaciones sistémicas de escorpionismo según la edad y la estación del año en que ocurra la picadura



Ingresaron a unidad de terapia intensiva pediátrica 17 niños (16 graves, 1 moderado) y en terapia intermedia otros 53 (7 graves, 46 moderados). Los restantes 33 (moderados) fueron internados en sala de cuidados intermedios.

De los 103 niños, 15 presentaban algún tipo de comorbilidad: 9 con antecedente de bronquitis obstructiva recurrente, 1 con obesidad, 1 con obesidad y poliposis intestinal, 2 con antecedente de convulsión febril, 1 niña con asma persistente leve, 1 niña con dilatación pielocalicial bilateral por un doble sistema excretor y 1 niño antecedente de ventrículo único con cirugía de Glenn.

Ningún niño falleció.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman la importancia del escorpionismo por *T. carrilloi*

n. sp. como problema de salud en la edad pediátrica en nuestra región. Durante 2 años se registraron más de 500 consultas, 1 de cada 5 requirió internación y 23 de estas internaciones fueron graves con compromiso hemodinámico, respiratorio y/o del estado de conciencia.

Los factores que determinan la gravedad del cuadro clínico dependen tanto del escorpión como de quien padece la picadura. En el primer caso, de Roodt y col.,¹⁰ encontraron diferencias entre las proteínas que componen el veneno de *T. trivittatus* provenientes de distintas provincias argentinas. Otros autores^{11,12} afirman que las manifestaciones clínicas dependen de la edad del escorpión, su estado nutricional, la cantidad de ponzoña inoculada, la época del año, así como también de la susceptibilidad de la víctima. Los menores de 12 años y en particular los menores de 2 años son más propensos a padecer complicaciones vinculadas con la picadura.¹³ En concordancia

TABLA 2. Comparación de características epidemiológicas y de laboratorio entre los niños con escorpionismo moderado y los casos graves

Parámetros	Total (n = 103)	Moderados (n = 80)	Graves (n = 23)	Valor p
Edad (años)	103	5,8 ± 3,9	4,9 ± 2,8	0,29
Sitio picadura	103			
Cabeza y cuello		7	5	0,12
Extr. superior y tronco		29	9	
Extr. inferior, abdomen y glúteo		44	9	
Tiempo entre la picadura y la administración de suero antiescorpiónico (min)	103	60 (60-120)	90 (60-120)	0,81
Hora de la picadura	103			
De 0 a 7:59 h		37	13	0,15 ^a
De 8 a 15:59 h		19	7	
De 16 a 23:59 h		24	3	
Circunstancia en la que se produjo la picadura	94			
Durmiendo		41	12	0,09
Caminando o jugando		30	8	
Al calzarse		6	2	
Al bañarse		3	1	
Tiempo de internación (días)	103	1 (1-1) ^b	3 (2-6)	<0,001
Glóbulos blancos, x 10 ³ /mL	96	16,9 (15,1-18,8)	22,9 (18,4-27,4)	0,01
Plaquetas, x 10 ³ /mL	96	328,6 (305,3-353,5)	371,2 (326,4-415,6)	0,33
Glucemia, mg/dL	98	200,8 (184,1-219)	253,8 (221,4-286)	0,01
Potasio, mg/dL	98	3,3 (3,1-3,4)	3,2 (2,9-3,5)	0,72
Uremia, mg/dL	91	29,2 (27,3-31,3)	32 (29,1-35)	0,14
pH	96	7,45 (7,44-7,47)	7,46 (7,43-7,49)	0,5
pCO ₂	96	24,8 (23,2-26,4)	21,2 (18,6-24,1)	0,04
Bicarbonato	95	16,8 (16-17,6)	14 (13-15,2)	<0,01
Amilasa, UI/L	75	127,2 (99-160,1)	149 (110,3-196,5)	0,18
GPT, UI/L	46	15,3 (13,8-17)	18 (14,9-21,59)	0,44
CPK, UI/L	51	165,9 (141,6-197,4)	197,4 (134,4-264,9)	0,32

^aSe realizó la prueba de Fisher entre los dos grupos con mayor diferencia (de 0 a 7:59 h y de 16 a 23:59 h).

^bEntre paréntesis se expresa el rango intercuartílico 25-75.

GPT: alanino -aminotransferasa; CPK: creatinfosfocinasa.

con ello, la edad estuvo relacionada con la gravedad en la presentación clínica: los niños más pequeños tuvieron mayor riesgo de desarrollar manifestaciones sistémicas de escorpionismo que los de mayor edad. Si bien la mayoría de los reportes de casos graves ocurren en menores de 12 años,^{9,14} también hay registros de compromiso grave aun en adolescentes.¹⁵ Estas descripciones hacen referencia a escorpionismos graves en niños previamente sanos, sin antecedentes de comorbilidad cardiológica, respiratoria, neurológica u otra. En adultos picados por *T. trivittatus*,¹⁶ la preexistencia de hipertensión arterial se asoció con mayor riesgo de presentar manifestaciones clínicas sistémicas. En pediatría no es posible extrapolar tales conclusiones, dado que la hipertensión arterial es un signo clínico infrecuente, secundario a una patología renal o endocrinológica que le da origen.

La gravedad clínica de las picaduras fue diferente también entre las distintas estaciones del año. Aunque durante el invierno el número de niños picados fue francamente menor, el riesgo de desarrollar manifestaciones moderadas o graves aumentó durante esta estación, así como también durante la primavera. Una hipótesis que justifica el comportamiento desigual de las picaduras entre las estaciones está relacionada con el ciclo de vida del escorpión: durante el otoño disminuye la actividad del animal para abastecerse de grillos o cucarachas y así concentra veneno disponible para los próximos ataques, que ocurren en las siguientes estaciones con la mayor disponibilidad de alimento.

La mayoría de las picaduras ocurrieron durante la noche, mientras los niños dormían o caminaban descalzos. Para prevenir estos accidentes, se recomienda revisar y sacudir las sábanas, las zapatillas y los trapos de piso antes

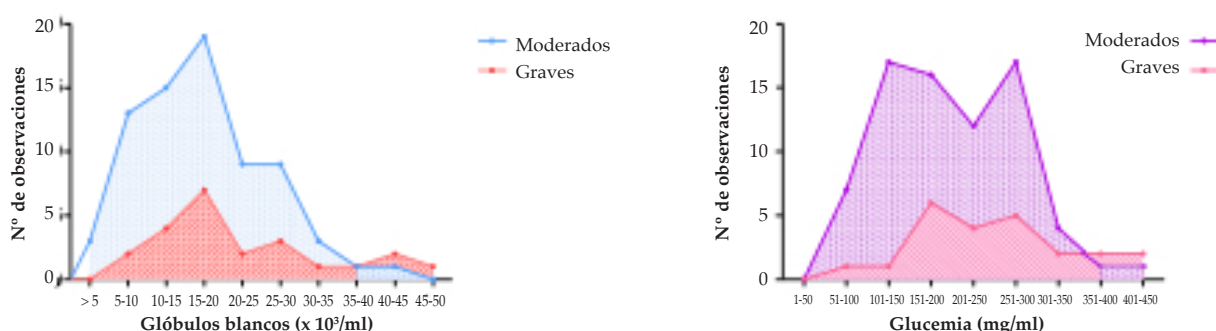
del uso. También se aconseja mantener alta sospecha de escorpionismo ante un niño que súbitamente durante la madrugada comienza con llanto, dolor y/o vómitos, aun en ausencia del espécimen.

El 17 % de los niños de la ciudad de Santa Fe tuvo manifestaciones sistémicas, mientras que el 35 % de los provenientes de otras localidades las presentaron. Esta diferencia puede ser atribuida a escorpionismos leves que no son trasladados hasta un hospital de tercer nivel si dentro de las 6 horas de la picadura no presentan síntomas generales, como indican las normas nacionales,³ más que a diferencias regionales vinculadas con el escorpión o el huésped.

Hay reportes de que el retraso en la administración de suero antiescorpiónico se asocia a una peor evolución clínica.^{16,17} Si bien la demora fue mayor en los niños con escorpionismo grave que en quienes tuvieron síntomas moderados, esta diferencia no alcanzó significación estadística. En cambio, el tiempo de estancia hospitalaria fue claramente distinto entre ambos grupos: más del 50 % de los niños con escorpionismo moderado se recuperó dentro de las 24 horas, mientras que en aquellos con síntomas graves la internación osciló entre 2 y 6 días.

Los valores de glóbulos blancos y los de glucemia mostraron diferencias entre los niños con síntomas moderados y aquellos con escorpionismo grave. Del mismo modo, algunos trabajos que evaluaron la gravedad de escorpionismos por *Androctonus crassicauda*¹⁷ y *Leirus quinquestratus*¹⁸ en Turquía y Egipto respectivamente obtuvieron resultados similares. Aunque se trate de escorpiones diferentes, todos ellos pertenecen a la familia *Buthidae* y el mecanismo patogénico por el cual actúan es

FIGURA 3. Distribución de los valores de glóbulos blancos y de glucemia en los niños con escorpionismo moderado y grave



desencadenando una tormenta autonómica y una reacción inflamatoria sistémica en respuesta a la inoculación del veneno. Los puntos de corte analizados para los valores de glóbulos blancos como de glucemia tuvieron baja sensibilidad y elevada especificidad para discriminar entre grupos. Esto se debe a que solo un pequeño número de niños con escorpionismo moderado presentó valores mayores al punto de corte (falsos positivos).

Los casos graves tuvieron cifras de bicarbonato y pCO₂ más bajas que los moderados, lo cual es esperable dada la diferente condición clínica de unos y otros.

En este estudio no fue posible contar con información de los escorpiones. El tamaño del espécimen es un factor para considerar cuando el objetivo evaluado es la gravedad clínica por la picadura. Un sesgo de clasificación puede presentarse al momento de distinguir entre escorpionismo moderado y grave. La definición de escorpionismo grave incluye alteración del estado de conciencia, esfuerzo respiratorio y/o compromiso del estado hemodinámico, los cuales están condicionados a una evaluación subjetiva del médico que define la gravedad. La descripción de los signos y síntomas en las historias clínicas de los niños con escorpionismo grave tenían en todos los casos manifestaciones que justificaban dicha clasificación.

CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo muestran que, en niños picados por *Tityus carrilloi* n. sp. en la región litoral de Argentina, la menor edad y el invierno y la primavera se asocian con un mayor riesgo de emponzoñamiento sistémico. Por otra parte, un valor de glóbulos blancos mayor a 30 000 mm³ o de glucemia mayor a 300 mg/dl estuvo mayoritariamente presente en escorpionismos graves. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los integrantes del equipo de salud del Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia que participó en la atención de los pacientes; a los doctores María Isabel Donnet, Juan Carlos Beltramino y Diana Fabbro por las sugerencias realizadas en el manuscrito; y a la doctora Fabiana Molina por el apoyo brindado para llevar adelante el estudio.

REFERENCIAS

1. Santos M, Silva CI, Silva Neto B, Grangeiro Júnior C, et al. Clinical and Epidemiological Aspects of Scorpionism in the World: A Systematic Review. *Wilderness Environ Med.* 2016; 27(4):504-18.
2. Blanco G, Laskowicz R, Lanari L, Scarlato E, et al. Distribución de los hallazgos de escorpiones en la Ciudad de Buenos Aires en el período 2001-2012 y sus implicancias sanitarias. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114(1):77-83.
3. Ministerio de Salud. Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica del Envenenamiento por Escorpiones. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2011. [Acceso: 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https:// Bancos.salud.gov.ar/recurso/guia-de-prevencion-diagnostico-tratamiento-y-vigilancia-epidemiologica-del-envenenamiento>
4. Saracco S, de Roodt A, Cabrera A, García S. Envenenamiento por animales ponzoñosos. *Escorpionismo. ATA Informa.* 2006; 71:17-23.
5. Ojanguren Affilastro A, Kochalka J, Guerrero-Orellana D, Garcete-Barrett B, et al. Redefinition of the identity and phylogenetic position of *Tityus trivittatus* Kraepelin 1898, and description of *Tityus carrilloi* n. sp. (Scorpiones; Buthidae), the most medically important scorpion of southern South America. *Rev Mus Argentino Cienc Nat.* 2021; 23(1):27-55.
6. Gordillo M, Bugliolo A, Delloni A. Escorpionismo en Pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2000; 98(5):296-303.
7. Instituto Provincial de Estadísticas y Censos IPEC. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. [Acceso: 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://www.estadisticasantafe.gov.ar/contenido/proyecciones-de-poblacion-por-departamento/>
8. Tomassone R. Emponzoñamiento por picadura de escorpión. Presentación de cinco casos y revisión bibliográfica. *Rev Col Med Pcia de Sta Fe.* 1994; 27:3-8.
9. Tomassone R, Vainstub V, Peirano S. Envenenamiento grave por escorpión en Pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2003; 101(5):392-7.
10. de Roodt A, Coronas F, Lago N, González ME, et al. General biochemical and immunological characterization of the venom from the scorpion *Tityus trivittatus* of Argentina. *Toxicon.* 2010; 55(2-3):307-19.
11. Del Valle Luna M, Luna M. Escorpionismo por *Tityus trivittatus*. *Arch Argent Pediatr.* 1997; 95(6):406-12.
12. Horoz Ö, Yıldızdaş D, Aslan N, Gökay S, et al. Is there any relationship between initial hematological parameters and severity of scorpion envenomation? *Turk J Pediatr.* 2020; 62(3):394-404.
13. Torolla JL, Rubinstein M, Villafañe S, Berberian G, Fernández MC. Escorpionismo en pediatría. *Med Infant.* 2015; 22(3):256-61.
14. Docampo P, Fernández M. Escorpionismo: presentación de un posible caso grave ocurrido en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Acta Toxicol Argent.* 2011; 19(1):16-8.
15. El Ancasti. Adolescente en grave estado por la picadura de un alacrán. El Ancasti. (San Fernando del Valle de Catamarca, Argentina). 20 de enero de 2016. [Acceso: 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.elancasti.com.ar/info-gral/2016/1/20/adolescente-grave-estado-picadura-alacrán-285733.html>
16. Frassone N, Ford J, Villalon D, Barnes A, et al. Evaluation of Scorpion Envenomation by *Tityus trivittatus* in Adults: An Analysis of Variables Related to Severity of Clinical Presentation. *Wilderness Environ Med.* 2019; 30(3):274-80.
17. Çağlar M, Köse H, Babayigit A, Öner T, Duman M. Predictive Factors for Determining the Clinical Severity of Pediatric Scorpion Envenomation Cases in Southeastern Turkey. *Wilderness Environ Med.* 2015; 26(4):451-8.
18. Baseer K, Naser M. Predictors for Mortality in Children with Scorpion Envenomation Admitted to Pediatric Intensive Care Unit, Qena Governorate, Egypt. *Am J Trop Med Hyg.* 2019; 101(4):941-5.

Pediatric scorpionism: a descriptive, cross-sectional, and retrospective study of predictors of severity

Santiago Suasnábar^{a,b} , Claudia Godoy^a , Andrea Forchino^a , Gustavo Armando^{c,d} 

ABSTRACT

Introduction. Scorpion envenomation by *Tityus carrilloi* n. sp. represents a threat to life. Depending on its clinical manifestations, it is classified as mild, moderate or severe.

Objective. To compare the epidemiological and biochemical characteristics among children with mild, moderate, and severe scorpionism.

Population and methods. Descriptive, cross-sectional, and retrospective study. The consultations at a tertiary care children's hospital in Santa Fe (Argentina) of children under 15 years of age stung by *Tityus carrilloi* n. sp. between January 2017 and December 2018 were analyzed.

Results. In total, 524 children were included, 81% (421) with local pain and 19% (103) with systemic manifestations. Children with systemic symptoms of scorpionism were younger in age than those with local manifestations ($p < 0.001$). In the winter, children developed 8 times more systemic manifestations of scorpionism; during the spring, 2.4 times more than during the summer.

Out of the 103 hospitalized children, 80 were moderate cases and 23 severe cases. There were no differences between age groups ($p = 0.29$) or in the delay in receiving the anti-scorpion serum ($p = 0.81$). The length of hospital stay was longer among severe cases ($p < 0.001$).

WBC and blood glucose levels higher than 30000 cell/mL and 300 mg/dL, respectively, were present almost exclusively in severe scorpionism cases.

Conclusion. In children stung by the scorpion *Tityus carrilloi* n. sp., the younger the age and during winter and spring, the higher the risk for systemic manifestations. WBC and blood glucose levels were higher in children with severe scorpionism.

Key words: scorpion sting, *Tityus carrilloi* n. sp., clinical manifestations, pediatrics, epidemiology.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.377>

- a. Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe, Argentina.
- b. Center for Research on National Endemics (Centro de Investigaciones sobre Endemias Nacionales, CIEN), School of Biochemistry and Biological Sciences, Universidad Nacional del Litoral, Argentina.
- c. Department of Health Programs, National Institute of Respiratory Diseases Dr. Emilio Coni, Santa Fe, Argentina.
- d. Department of Mathematics, School of Chemical Engineering, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

E-mail address:
Santiago Suasnábar:
smsuasnabar@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-9-2021
Accepted: 3-7-2022

To cite: Suasnábar S, Godoy C, Forchino A, Armando G. Pediatric scorpionism: a descriptive, cross-sectional, and retrospective study of predictors of severity. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):377-383.

INTRODUCTION

Scorpion envenomation is a life-threatening clinical condition, particularly in the pediatric population. It is a public health problem in different regions of the world with tropical or subtropical climates, such as Saharan Africa, India, the Middle East, Mexico, and South America.¹

In Argentina, there are about 45 species of scorpions; *Tityus carrilloi* n. sp. is the most important from a clinical point of view.²⁻⁴ The species circulating in Argentina has recently been identified (*Tityus carrilloi* n. sp.) differentiating it from the species that is predominant in Paraguay and the south of Brazil (*T. trivittatus*).⁵

Envenomation by these arachnids causes local and systemic symptoms. The condition is mild if there is burning pain at the site of the bite without systemic manifestations.³ In moderate cases, vomiting, sweating, rhinorrhea, coldness in the extremities, tachycardia, tachypnea, and arterial hypertension are also present. When, in addition, there is compromise of the state of consciousness, use of accessory muscles for breathing, bradycardia and/or hemodynamic compromise, it is classified as severe scorpionism.

In pediatrics, 80-85% of *T. carrilloi* n. sp. stings are mild.⁶ Treatment consists of relieving pain and keeping the child under observation for a period of 6 hours.³ In the remaining 15-20% of cases who develop systemic manifestations of envenomation, the administration of the specific antidote is critical.

Hospital de Niños Dr. Orlando

Alassia receives referrals of children under 15 years of age from the central and northern districts of the province of Santa Fe, an area with approximately 1 million inhabitants, out of whom between 200 000 and 250 000 are children.⁷ Since the 1970s, there have been references about children hospitalized in Santa Fe due to scorpion stings, and the first publications about envenomation in our region were first made in 1990.⁸ Years later, a series of cases of children admitted to the intensive care unit because of severe envenomation by *T. trivittatus* were reported.⁹

The objective of this study was to compare epidemiological and laboratory characteristics among children under 15 years of age with mild, moderate or severe scorpionism from the central and northern districts of the province of Santa Fe. The working hypothesis was that there were factors associated with severity that behaved as predictors of clinical course.

POPULATION AND METHODS

This was a descriptive, cross-sectional, and retrospective study. The medical records of children who consulted for stings by *Tityus carrilloi n. sp.* at Hospital Dr. Orlando Alassia between January 1st, 2017 and December 31st, 2018 were assessed.

Children were treated by an emergency pediatrician. There are pictures of scorpion species in the outpatient emergency service to facilitate their identification. The diagnosis of a *T. carrilloi n. sp.* sting was based on the presence of the scorpion specimen, the history of a scorpion sting whose description matched its typical characteristics, or a sudden onset of symptoms with characteristic clinical and laboratory manifestations, even in the absence of a specimen.

Data were recorded in two ways: a) the emergency pediatrician entered care data in the Diagnose[®] software and b) the Epidemiology Service recorded scorpionism cases in a spreadsheet on a daily basis.

Children under 15 years of age diagnosed with *T. carrilloi n. sp.* sting within 6 hours of the event and for whom at least the date, place of origin, age, and sex were available were included in the study.

Cases were excluded when: a) the scorpion could not be identified and b) patients did not meet the three characteristic laboratory abnormalities (hyperglycemia, hypokalemia, and metabolic acidosis) in the absence of the scorpion,

even if clinical manifestations were present.

The following data were collected for all children: age, sex, date, place of origin, and hospital stay. In those patients with systemic manifestations (moderate and severe cases), medical records and epidemiological files were reviewed to obtain the time of day when the sting occurred, the part of the body stung, the circumstances in which it occurred, the presence of comorbidities, the length of delay in the administration of an anti-scorpion serum, white blood cell count, platelet count, blood glucose, potassium, blood urea, acid-base status, blood amylase, creatine phosphokinase (CPK), alanine aminotransferase (GPT), and length of hospital stay.

Among children with local manifestations (mild scorpionism) and those with systemic symptoms (moderate and severe scorpionism), a comparison of sex, age, date of sting, and place of origin was made. The date was stratified into the 4 seasons of the year. The association of variables was analyzed by estimating odds ratios using multiple logistic regression. In addition, the likelihood of developing systemic manifestations in terms of age and seasonality was calculated.

On the other hand, epidemiological and laboratory data were compared between children with moderate symptoms of scorpionism and those with severe manifestations.

Continuous variables were expressed as mean or median, while categorical variables, as proportions. Non-parametric bootstrap and comparison of means by the permutation test were used to construct confidence intervals. Fisher's test was used to analyze categorical variables.

For laboratory parameters where differences were observed between moderate and severe scorpionism, a ROC curve analysis was performed to establish the cut-off point.

In all cases, a value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

The Stata[®] v12 or R 4.1.1 software programs were used for statistical analysis and GraphPad Prism[®] 5 for graphs.

Ethical considerations

The study protocol was approved by the Committee for the Assessment of Scientific Studies and Teaching of Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia and complied with the principles of the Declaration of Helsinki.

RESULTS

The medical records of 532 children diagnosed with scorpion sting were analyzed; and 8 were excluded: in 7, it was not possible to accurately determine the history of the sting; the remaining child received anti-scorpion serum and it was later determined they were symptoms of a different etiology.

A total of 524 children stung by *T. carrilloi n. sp.* met the inclusion criteria; of these, 421 (80.3%) had mild symptoms and 103 (19.7%), moderate or severe manifestations. Of the 103 children who required treatment with anti-scorpion serum,

scorpionism was classified as moderate in 80 and severe in 23.

The mean age of children was 7.1 ± 4.2 years. Eighty three percent of stings occurred during spring and summer seasons (Figure 1).

Age behaved as a variable associated with the development of systemic manifestations. For every year of increase in age, the likelihood of having moderate or severe scorpionism decreased by 11% (Table 1).

Children from locations outside the city of Santa Fe had moderate/severe symptoms twice as often as those from the city itself.

FIGURE 1. Monthly distribution of cases of scorpionism in central and northern districts of Santa Fe during 2017-2018

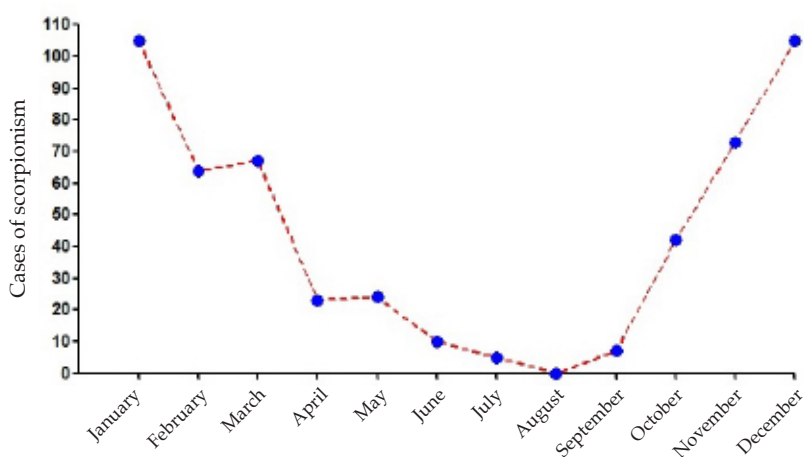


TABLE 1. Distribution of the severity of scorpionism cases according to sex, age, place of origin, and seasonality (n = 524)

	Scorpionism		p value	Logistic regression				
	Mild (n = 421)	Moderate/severe (n = 103)		OR	95% CI	p value		
Sex								
Male	230 (44) ^a	50 (9.5)	0.26	0.67	0.42-1.06	0.09		
Female	191 (36.4)	53 (10.1)		1				
Age (years)	7.5 ± 4.2	5.6 ± 3.7	< 0.001	0.89	0.84-0.95	< 0.001		
Place of origin								
Santa Fe	372 (71)	76 (14.5)	< 0.001	1	1.31-2.11	< 0.001		
Other city	49 (9.3)	27 (5.2)		2.1				
Seasons								
Summer	231 (44.3)	40 (7.7)	0.003 ^b	1	0.59-2.47	0.60		
Fall	63 (12)	13 (2.5)		1,2				
Winter	5 (1)	6 (1.1)		8,18			2.32-28.85	< 0.001
Spring	122 (23)	44 (8.4)		2,40			1.44-3.99	0.001

^a The percentage of the total number of cases for categorical variables is expressed between parentheses.

^b Fisher's test was performed between the 2 groups with the greatest difference (summer and winter).

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Stings occurring during the winter developed 8 times more scorpionism symptoms, and those occurring during the spring, 2.4 times more than in the summer.

The likelihood of developing systemic manifestations had a similar variation according to age in all seasons of the year (Figure 2); however, stings during winter among children under 2 years of age were 60–70% likely to develop systemic symptoms, while for the same age range it decreased to 20–30% during summer.

On the other hand, epidemiological and laboratory characteristics were compared between children with moderate scorpionism and those with severe manifestations (Table 2). Most of the cases occurred overnight, between 12 am and 8 pm, while the children were sleeping or walking barefoot.

The delay in administering anti-scorpion serum was greater in severe cases compared to moderate ones, although the difference between both was not statistically significant. The length of hospital stay was longer in patients with severe scorpionism, with a significant difference between groups.

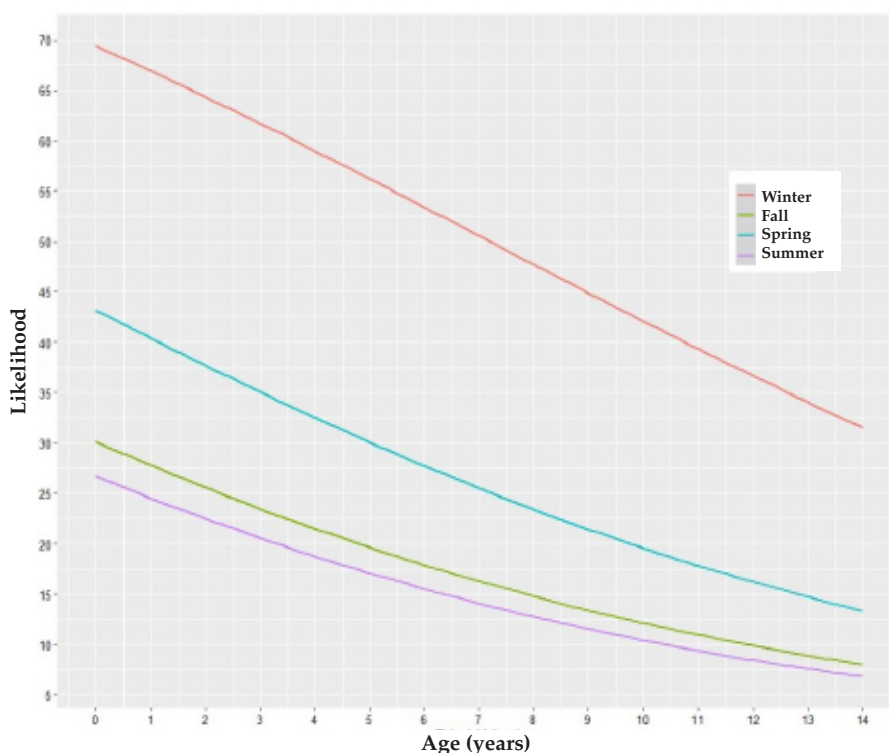
In the 23 severe cases, white blood cell, platelet, blood sugar, potassium, blood urea, acid-base status, and amylase levels were obtained. CPK and GPT determinations were performed in 20 and 15 cases, respectively.

Children with severe scorpionism had higher white blood cell counts and blood glucose levels than those with moderate manifestations. Conversely, pCO₂ and bicarbonate levels were lower among children with severe scorpionism compared to those with a moderate condition.

When performing ROC curves, a cut-off point of 30 300 white blood cells resulted in a sensitivity of 17.4% and a specificity of 93.1%, which allowed to correctly classify 75% of individuals. As far as blood glucose, a cut-off value of 306 mg/dL obtained a sensitivity of 26.1% and a specificity of 96%, correctly classifying 79.6% of the cases (Figure 3).

Seventeen children were admitted to the pediatric intensive care unit (16 severe, 1 moderate) and 53 children were admitted to the intermediate care unit (7 severe, 46 moderate). The remaining 33 children (moderate) were admitted to the intermediate care ward.

FIGURE 2. Likelihood of developing systemic manifestations of scorpionism depending on the age and season of the year in which the sting occurs



Of the 103 children, 15 had some type of comorbidity: 9 with a history of recurrent obstructive bronchitis, 1 with obesity, 1 with obesity and intestinal polyposis, 2 with a history of febrile seizure, 1 girl with mild persistent asthma, 1 girl with bilateral pyelocaliceal dilatation due to a double excretory system and 1 boy with a history of a single ventricle subjected to the Glenn procedure.

No child died.

DISCUSSION

The results of this study confirm the importance of scorpionism by *T. carrilloi n. sp.* as a health problem in the pediatric population in our region. During 2 years, over 500 consultations were recorded; 1 out of 5 children required hospitalization, and 23 of these hospitalizations corresponded to severe cases with hemodynamic

and respiratory compromise and/or an altered level of consciousness.

Factors that determine the severity of the clinical condition depend on both the scorpion and the individual who was stung. In the first case, de Roodt et al.¹⁰ found differences between the proteins that make up the venom of *T. trivittatus* from different Argentine provinces. Other authors^{11,12} state that clinical manifestations depend on the age of the scorpion, its nutritional status, the amount of poison inoculated, the time of the year, as well as the susceptibility of the victim. Children under 12 years of age and, in particular, children under 2 years of age are more prone to sting-related complications.¹³ Consistent with this, age was related to the severity of clinical presentation: younger children were at a greater risk of developing systemic manifestations of scorpionism than older children. Although

TABLE 2. Comparison of epidemiological and laboratory characteristics between children with moderate and severe scorpionism

Parameters	Total (n = 103)	Moderate (n = 80)	Severe (n = 23)	p value
Age (years)	103	5.8 ± 3.9	4.9 ± 2.8	0.29
Part of the body stung	103			
Head and neck		7	5	0.12
Upper limb and trunk		29	9	
Lower limb, abdomen, and buttocks		44	9	
Time elapsed between the sting and the administration of the anti-scorpion serum (min.)	103	60 (60-120)	90 (60-120)	0.81
Time of day when the sting occurred	103			
From 12 am to 7:59 am		37	13	0.15 ^a
From 8 am to 3:59 pm		19	7	
From 4 pm to 11:59 pm		24	3	
Circumstance under which the sting occurred	94			
Sleeping		41	12	0.09
Walking or playing		30	8	
Putting the shoes on		6	2	
Having a shower		3	1	
Length of hospital stay (days)	103	1 (1-1) ^b	3 (2-6)	< 0.001
White blood cells, x 10 ⁶ /mL	96	16.9 (15.1-18.8)	22.9 (18.4-27.4)	0.01
Platelets x 10 ⁶ /mL	96	328.6 (305.3-353.5)	371.2 (326.4-415.6)	0.33
Blood glucose, mg/dL	98	200.8 (184.1-219)	253.8 (221.4-286)	0.01
Potassium, mg/dL	98	3.3 (3.1-3.4)	3.2 (2.9-3.5)	0.72
Blood urea, mg/dL	91	29.2 (27.3-31.3)	32 (29.1-35)	0.14
pH	96	7.45 (7.44-7.47)	7.46 (7.43-7.49)	0.5
pCO ₂	96	24.8 (23.2-26.4)	21.2 (18.6-24.1)	0.04
Bicarbonate	95	16.8 (16-17.6)	14 (13-15.2)	< 0.01
Amylase, IU/L	75	127.2 (99-160.1)	149 (110.3-196.5)	0.18
GPT, IU/L	46	15.3 (13.8-17)	18 (14.9-21.59)	0.44
CPK, IU/L	51	165.9 (141.6-197.4)	197.4 (134.4-264.9)	0.32

^aThe Fisher's test was performed between the two groups with the greatest difference (from 12 am to 7:59 am and from 4 pm to 11:59 pm).

^bThe interquartile range 25-75 is expressed between parentheses.

GPT: alanine aminotransferase; CPK: creatine phosphokinase.

most reports of severe cases are in children under 12 years of age,^{9,14} there are also records of severe compromise even in adolescents.¹⁵ These descriptions refer to severe scorpionism in previously healthy children, without a history of cardiovascular, respiratory, neurological or another type of comorbidity. In adults stung by *T. trivittatus*,¹⁶ pre-existing arterial hypertension was associated with a higher risk for systemic clinical manifestations. In pediatrics, it is not possible to extrapolate such conclusions, given that arterial hypertension is a rare clinical sign, secondary to a renal or endocrinological condition giving rise to it.

The clinical severity of stings also varied depending on the different seasons of the year in which they occurred. Although the number of children stung during the winter was markedly lower, the risk for moderate or severe manifestations increased during this season, as well as during the spring. A hypothesis that explains the heterogeneous behavior of stings among seasons is related to the life cycle of the scorpion: during the fall, the scorpion's activity decreases in order to stock up on crickets or cockroaches and thus, it concentrates venom that will be available for the next attacks, which occur in the following seasons with the greater availability of food.

Most of the stings occurred during the night, while children were sleeping or walking barefoot. To prevent these accidents, it is advisable to check and shake out sheets, sneakers, and floor cloths before use. It is also recommended to be highly suspicious of scorpionism when a child suddenly starts crying, feeling pain and/or vomiting at dawn, even in the absence of a specimen.

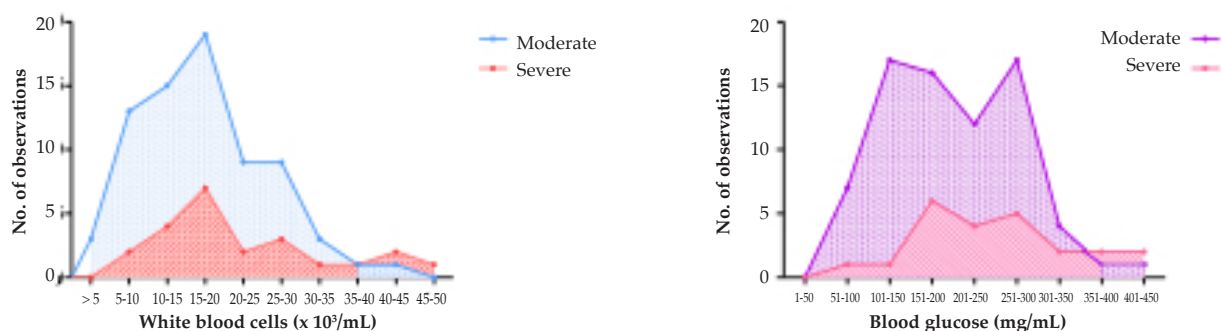
Seventeen percent of the children from the city of Santa Fe had systemic manifestations

versus 35% of those from other towns. This difference may be attributed to children with mild scorpionism who are not transferred to a tertiary care hospital if general symptoms are not present within 6 hours of the sting, as indicated by national standards,³ rather than to regional differences related to the scorpion or the host.

There are reports that the delay in the administration of an anti-scorpion serum is associated with a worse clinical course.^{16,17} Although the delay was longer in children with severe scorpionism than in those with moderate symptoms, this difference did not reach statistical significance. On the other hand, the length of hospital stay was clearly different between both groups: more than 50% of children with moderate scorpionism recovered within 24 hours, while those with severe symptoms stayed at the hospital from 2 to 6 days.

White blood cell count and blood glucose level showed differences between children with moderate symptoms and those with severe scorpionism. Similarly, in some studies that evaluated the severity of scorpionism by *Androctonus crassicauda*¹⁷ and *Leirus quinquestratus*¹⁸ in Turkey and Egypt, respectively, similar results were obtained. Although there are different species of scorpions, they all belong to the family *Buthidae*, and the pathogenic mechanism by which they act is by triggering an autonomic storm and a systemic inflammatory reaction in response to venom inoculation. The cut-off points analyzed for both white blood cell count and blood glucose had a low sensitivity and a high specificity to be able to discriminate among groups. This is because only a small number of children with moderate scorpionism had values above the cut-off point (false positives).

FIGURE 3. Distribution of white blood cell count and blood glucose level among children with moderate and severe scorpionism



Severe cases had lower bicarbonate and pCO₂ levels compared to moderate cases, which is to be expected given their different clinical condition.

In this study, it was not possible to obtain information on scorpions. The specimen size is a factor to take into account when the objective assessed is the clinical severity of envenomation following a sting. A classification bias may occur at the time of distinguishing between moderate and severe scorpionism. The definition of severe scorpionism includes an altered level of consciousness, respiratory effort and/or hemodynamic compromise, which are conditioned to a subjective evaluation of the physician defining the severity. The description of signs and symptoms in the medical records of children with severe scorpionism in all cases justified such classification.

CONCLUSIONS

The results of this study show that, in children stung by *Tityus carrilloi* n. sp. in the littoral region of Argentina, younger age as well as winter and spring seasons are associated with a higher risk for systemic envenomation. In addition, a white blood cell count greater than 30 000 mm³ or a blood glucose level greater than 300 mg/dL was mostly present in cases of severe scorpionism. ■

Acknowledgments












The authors would like to thank all the members of the health care team of Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia who participated in the care of patients; María Isabel Donnet, M.D., Juan Carlos Beltramino, M.D., and Diana Fabbro, M.D. for the suggestions made in the manuscript; and Fabiana Molina, M.D., for her support in conducting the study.

REFERENCES

- Santos M, Silva Cl, Silva Neto B, Grangeiro Júnior C, et al. Clinical and Epidemiological Aspects of Scorpionism in the World: A Systematic Review. *Wilderness Environ Med.* 2016; 27(4):504-18.
- Blanco G, Laskowicz R, Lanari L, Scarlato E, et al. Distribución de los hallazgos de escorpiones en la Ciudad de Buenos Aires en el periodo 2001-2012 y sus implicancias sanitarias. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114(1):77-83.
- Argentina. Ministerio de Salud. Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica del Envenenamiento por Escorpiones. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2011. [Accessed on: March 1st, 2022]. Available at: <https://bancos.salud.gov.ar/recurso/guia-de-prevencion-diagnostico-tratamiento-y-vigilancia-epidemiologica-del-envenenamiento>
- Saracco S, de Roodt A, Cabrera A, García S. Envenenamiento por animales ponzoñosos. *Escorpionismo. ATA Informa.* 2006; 71:17-23.
- Ojanguren Affilastro A, Kochalka J, Guerrero-Orellana D, Garcete-Barrett B, et al. Redefinition of the identity and phylogenetic position of *Tityus trivittatus* Kraepelin 1898, and description of *Tityus carrilloi* n. sp. (Scorpiones; Buthidae), the most medically important scorpion of southern South America. *Rev Mus Argentino Cienc Nat.* 2021; 23(1):27-55.
- Gordillo M, Bugliolo A, Delloni A. Escorpionismo en Pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2000; 98(5):296-303.
- Instituto Provincial de Estadísticas y Censos IPEC. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. [Accessed on: March 1st, 2022]. Available at: <http://www.estadisticasantafe.gov.ar/contenido/proyecciones-de-poblacion-por-departamento/>
- Tomassone R. Emponzoñamiento por picadura de escorpión. Presentación de cinco casos y revisión bibliográfica. *Rev Col Med Pcia de Sta Fe.* 1994; 27:3-8.
- Tomassone R, Vainstub V, Peirano S. Envenenamiento grave por escorpión en Pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2003; 101(5):392-7.
- de Roodt A, Coronas F, Lago N, González ME, et al. General biochemical and immunological characterization of the venom from the scorpion *Tityus trivittatus* of Argentina. *Toxicon.* 2010; 55(2-3):307-19.
- Del Valle Luna M, Luna M. Escorpionismo por *Tityus trivittatus*. *Arch Argent Pediatr.* 1997; 95(6):406-12.
- Horoz Ó, Yıldızdaş D, Aslan N, Gökay S, et al. Is there any relationship between initial hematological parameters and severity of scorpion envenomation? *Turk J Pediatr.* 2020; 62(3):394-404.
- Torolla JL, Rubinstein M, Villafañe S, Berberian G, Fernández MC. Escorpionismo en pediatría. *Med Infant.* 2015; 22(3):256-61.
- Docampo P, Fernández M. Escorpionismo: presentación de un posible caso grave ocurrido en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Acta Toxicol Argent.* 2011; 19(1):16-8.
- El Ancasti. Adolescente en grave estado por la picadura de un alacrán. El Ancasti. (San Fernando del Valle de Catamarca, Argentina). January 20, 2016. [Accessed on: March 1st, 2022]. Available at: <https://www.elancasti.com.ar/info-gral/2016/1/20/adolescente-grave-estado-picadura-alacrán-285733.html>
- Frassone N, Ford J, Villalon D, Barnes A, et al. Evaluation of Scorpion Envenomation by *Tityus trivittatus* in Adults: An Analysis of Variables Related to Severity of Clinical Presentation. *Wilderness Environ Med.* 2019; 30(3):274-80.
- Çağlar M, Köse H, Babayigit A, Öner T, Duman M. Predictive Factors for Determining the Clinical Severity of Pediatric Scorpion Envenomation Cases in Southeastern Turkey. *Wilderness Environ Med.* 2015; 26(4):451-8.
- Baseer K, Naser M. Predictors for Mortality in Children with Scorpion Envenomation Admitted to Pediatric Intensive Care Unit, Qena Governorate, Egypt. *Am J Trop Med Hyg.* 2019; 101(4):941-5.

Dengue más allá del trópico: estudio de series temporales 2015-2016 versus 2019-2020 en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires

Dengue beyond the tropics: a time-series study comprising 2015-2016 versus 2019-2020 at a children's hospital in the City of Buenos Aires

Griselda Berberian^a , Guadalupe Pérez^a , Andrea Mangano^b , Daniela Borgnia^b , Ana Buchovsky^c , Marina Costa^c, Cintia Fabbri^d , Victoria Luppó^d, Alicia S. Mistchenko^e, Verónica Deschutter^e , Claudia Botana^f , Soledad Martiren^g, Martín Brizuela^g , Ana P. Arias^a , María T. Rosanova^a 

- a. Servicio de Infectología y Epidemiología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- b. Servicio de Microbiología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- c. Sector de Serologías, Laboratorio central, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- d. Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas, Dr. Julio I. Maiztegui, Pergamino, Argentina.
- e. Servicio de Virología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- f. Clínica de Bajo Riesgo, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- g. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Introducción. El dengue es un problema de salud pública a nivel mundial. Confinado en sus orígenes a las zonas tropicales y subtropicales, en la actualidad se presenta en otras regiones como Argentina. Desde el año 2008 se presenta con brotes epidémicos en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con escasos reportes en niños. **Objetivo.** Analizar y comparar las características clínicas, epidemiológicas, de laboratorio y evolutivas de los dos últimos brotes de dengue fuera del área endémica.

Población y métodos. Estudio de series temporales. Se incluyeron pacientes menores de 18 años con dengue probable o confirmado, evaluados en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires durante los períodos 2015-2016 y 2019-2020.

Resultados. Se incluyeron 239 pacientes, 29 (12%) con antecedente de viaje. La mediana de edad fue de 132 meses (rango intercuartílico: 102-156). Todos tuvieron fiebre. Otros síntomas fueron: cefalea en 170 (71 %), mialgias en 129 (54 %) y exantema en 122 (51 %). Cuarenta pacientes (17 %) tenían comorbilidades. Presentaron signos de alarma 79 pacientes (33 %) y 14 (6 %) tenían dengue grave. Requirieron internación 115 pacientes (45%) y ninguno falleció. El serotipo DENV-1 fue el más frecuente. El antecedente de viaje y la necesidad de internación predominaron en el primer período; el dengue grave y la infección previa, en el segundo.

Conclusiones. Ningún paciente falleció de dengue en los períodos estudiados. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de internación; el antecedente de viaje fue más frecuente en el período 2015-2016 y el dengue grave, en el 2019-2020.

Palabras clave: dengue, niño, enfermedades transmitidas por mosquitos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.384>
 Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.384>

Correspondencia:
 Griselda Berberian:
 griselberberian@yahoo.com.ar

Financiamiento:
 Ninguno.

Conflicto de intereses:
 Ninguno que declarar.

Recibido: 25-6-2021
 Aceptado: 14-3-2022

Cómo citar: Berberian G, Pérez G, Mangano A, Borgnia D, et al. Dengue más allá del trópico: estudio de series temporales 2015-2016 versus 2019-2020 en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):384-390.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos del género *Aedes*, con distribución mundial en las zonas urbanas y suburbanas de regiones tropicales y subtropicales. Es causada por un arbovirus de la familia Flaviviridae, género *Flavivirus*, del que se conocen 4 serotipos: DENV 1, 2, 3 y 4. Su reemergencia tuvo lugar en la Región de las Américas en los últimos 40 años y, desde entonces, tanto el vector como los serotipos virales se han expandido geográficamente, con un aumento de la actividad epidémica y las formas clínicas graves.¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de la mitad del planeta está en riesgo de enfermar de dengue, ya que es la enfermedad viral transmitida por artrópodos de mayor morbilidad y mortalidad del mundo.²

En Argentina se describen casos en las provincias del norte desde principios del siglo XX. Sin embargo, desde 1997 se reportan brotes epidémicos de magnitud creciente y los primeros casos autóctonos en las zonas subtropicales del norte del país como Salta, Misiones y Formosa.³

En el año 2008 comienzan a registrarse también brotes epidémicos en las provincias del centro del país, con mayor número de casos y períodos interepidémicos cada vez más cortos.⁴ Existen múltiples factores humanos y ambientales que favorecen al desarrollo de *Aedes aegypti* (*Aa*) y la

transmisión de la enfermedad fuera de las áreas endémicas.⁵⁻⁷

En la temporada 2008-2009 se reportaron 26 700 casos en un brote iniciado en el noroeste argentino, que se extendió al centro del país. El número fue aumentando en los brotes sucesivos: 2015-2016 y 2019-2020 con 41 749 y 59 375 casos, respectivamente.⁸

Ante esta situación epidemiológica, se realizó el presente trabajo para evaluar las características clínicas, epidemiológicas, de laboratorio y evolutivas de los dos últimos brotes de dengue fuera del área endémica, y comparar ambos períodos (2015-2016 y 2019-2020) en un hospital pediátrico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA).

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio descriptivo analítico de series temporales. Se incluyeron todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado o probable de dengue atendidos en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" entre diciembre de 2015 y junio de 2020. Se los dividió en dos períodos: el período I desde diciembre de 2015 hasta junio de 2016, y el período II desde diciembre de 2019 a junio de 2020. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de dengue por criterio epidemiológico.

El Hospital Garrahan es un hospital de tercer nivel de atención que, además de ser un centro de derivación de patologías de alta complejidad, brinda atención por demanda espontánea en el área de consultorios externos y emergencias.

Se registraron las características epidemiológicas, clínicas, evolutivas y de laboratorio.

Las variables evaluadas fueron: sexo, edad, comorbilidades, procedencia, antecedente de viaje y presencia de fiebre, dolor retroocular, mialgias, artralgias, anorexia, malestar general, astenia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, inyección conjuntival, exantema, hepatomegalia, esplenomegalia, petequias, epistaxis, leucopenia y/o plaquetopenia. También se consideraron la presencia de signos alarma, la internación, la clasificación virológica (confirmado o probable), la clasificación clínica (dengue o dengue grave) y la evolución.

Para el diagnóstico virológico se utilizaron técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RT-PCR, *por su sigla en inglés*), el antígeno NS1, y los anticuerpos IgM y Ac neutralizantes IgG, estos

últimos en el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Maiztegui. La metodología diagnóstica tuvo variaciones en relación con la disponibilidad institucional, ya que en el primer período todas las muestras eran derivadas a centros de referencia y, además, se estudiaba el NS1, mientras que en el segundo período se incorporó la RT-PCR y la IgM al laboratorio del hospital. La tipificación del virus dengue según el serotipo (1 a 4) se realizó mediante la RT-PCR.

Se consideró como caso probable a los pacientes con antígeno NS1 y/o IgM positiva, y casos confirmados a aquellos con RT-PCR positiva para DENV.⁹

Para la clasificación del dengue, dengue con signos de alarma y dengue grave se utilizó la guía del Ministerio de Salud de la Nación Argentina y las recomendaciones de la OMS del año 2009.^{10,11}

Análisis estadístico: las variables continuas se resumieron en mediana y rango intercuartílico (RIC) y las categóricas, en porcentaje y frecuencia. Se compararon las características clínicas, epidemiológicas y virológicas correspondiente a ambos períodos. Se utilizó la prueba de chi cuadrado o la de Ranksum según el tipo de variable. Se utilizó el programa Stata 16® para el análisis estadístico.

La recolección y el análisis de los datos se realizó en forma retrospectiva, respetando la identidad de los pacientes y sus familias. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la institución donde se desarrolló.

RESULTADOS

En el período de estudio se evaluaron 597 pacientes con sospecha de dengue, de ellos se incluyeron 239 (40 %) que tuvieron confirmación virológica. Se incluyeron 239 pacientes, de los cuales 112 (47 %) se presentaron en el período I y 127 (53 %) en período II. Doscientos treinta y cinco (98 %) provenían del Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA), de los cuales 123 (53 %) eran de CABA.

Doscientos diez pacientes (88 %) tuvieron el dengue de adquisición autóctona. El antecedente de viaje estuvo presente en 29 pacientes (12 % del total), 22 correspondientes al primer período y 7 al segundo, lo que fue estadísticamente significativo. De los que presentaron antecedente de viaje, 14 venían de Paraguay, 7 de Misiones, 3 de Bolivia y 5 de otros sitios (Salta, Jujuy, Brasil, Chile y Perú).

Predominaron los varones (n: 138; 58 %).

La mediana de edad fue de 132 meses (RIC 102-156), el paciente de menor edad tenía 3 meses; 4 pacientes eran menores de 12 meses (Figura 1). Cuarenta pacientes (17 %) tenían alguna comorbilidad (17 %), de las cuales las más frecuentes fueron las cardiopatías congénitas (12 niños) y enfermedades oncohematológicas (10 niños).

Solo 3 pacientes tenían el antecedente de dengue.

Todos presentaron fiebre al momento de la consulta, con una media de 4 días de duración. La cefalea, las mialgias y el exantema fueron los signos y síntomas que con mayor frecuencia acompañaron a la fiebre (Figura 2). Presentaron

plaquetopenia al ingreso 111 pacientes (46 %), y leucopenia 137 (57 %).

Presentaron el dengue con signos de alarma 79 pacientes (33 %), y 14 tuvieron dengue grave (6 %). El signo de alarma más frecuente en los dos períodos fue el dolor abdominal: 22 pacientes (20 %) en el período I y 15 pacientes (12 %) en el período II (Tabla 1).

Se internaron 115 pacientes (48 %). En el período I fue más frecuente la internación, aunque permanecieron hospitalizados por menos días. Ningún paciente falleció por la infección.

El diagnóstico fue confirmado mediante RT-PCR en 111 pacientes (46 %). En el primer período predominaron los diagnósticos con antígeno NS1

FIGURA 1. Distribución por grupo de edad según el período de presentación (%)

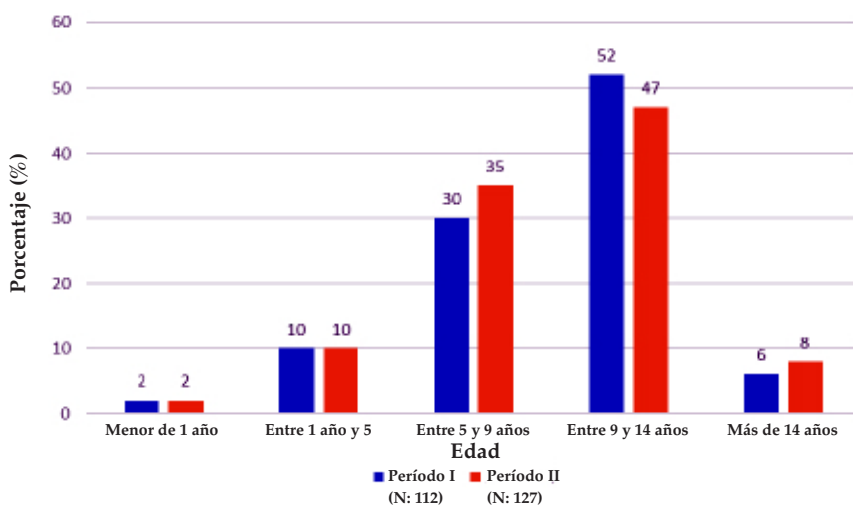
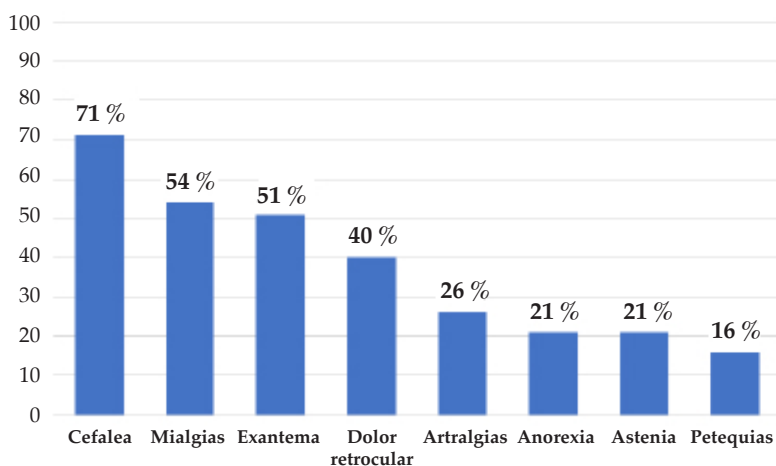


FIGURA 2. Frecuencia de síntomas expresados en porcentaje (N: 239 pacientes)



y, en el segundo, con RT-PCR (Tabla 2).

El serotipo predominante del dengue en ambos períodos fue el DENV-1. En el segundo se agregaron los serotipos DENV-4 (22 %) y DENV-2 (5 %).

Al comparar las características de los dos períodos, se observa que en los pacientes del período I fue más frecuente el antecedente de viaje, la presencia de signos de alarma y los requerimientos de internación ($p: <0,05$). Todos los pacientes que presentaron dengue grave y tuvieron antecedente de dengue

correspondieron al segundo período. El resto de los datos comparativos no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

Argentina es un país con 3700 km de longitud y 45 millones de habitantes; casi el 40 % de la población se concentra en el AMBA, que incluye CABA y el conurbano de la provincia de Buenos Aires. En su geografía contiene una amplia variedad de ecosistemas, climas, condiciones socioeconómicas y urbanas que hacen más o

TABLA 1. Características clínicas, epidemiológicas y evolutivas de todos los pacientes incluidos, según el período de presentación

Característica	Total N: 239 (%)	Período I (2015-2016) N: 112 (%)	Período II (2019-2020) N: 127 (%)	Valor de p
Varones	138 (58)	68 (61)	70 (55)	0,34
Edad (meses) (mediana, RIC)	132 (102-156)	137 (106-156)	128 (102-155)	0,37
Comorbilidades	40 (17)	17 (15)	23 (18)	0,54
Procedencia				
CABA	127(53)	51 (56)	76 (60)	0,02
PBA	108 (45)	58 (52)	50 (40)	0,05
Otro	4 (2)	3 (3)	1 (1)	0,25
Viaje	29 (12)	22 (20)	7 (6)	0,001
Dengue previo	3 (1)	0	3 (2)	-
Duración de la fiebre (días) (mediana, RIC)	4 (3-5)	5 (3-5)	4 (2-5)	0,08
Signos de alarma	79 (33)	44 (39)	35 (28)	0,05
Dolor abdominal	37 (15)	22 (20)	15 (12)	0,09
Sangrados	27 (11)	13 (12)	14 (11)	0,88
Vómitos	8 (3)	2 (2)	6 (5)	0,21
Aumento brusco de hematocrito	9 (4)	9 (8)	-	-
Somnolencia	3 (1)	3 (3)	-	-
Dengue grave	14 (6)	-	14 (11)	-
Leucopenia	137 (57)	67 (60)	70 (55)	0,73
Plaquetopenia	111 (46)	59 (53)	52 (41)	0,07
Internación	115 (48)	64 (57)	51 (40)	0,008
Días de internación (mediana, RIC)	2 (1-4)	2 (1-4)	3 (2-6)	0,01

RIC: rango intercuartílico; PBA: provincia de Buenos Aires; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

TABLA 2. Metodología diagnóstica según el período de presentación

Metodología	Total N: 239* (%)	Período I N: 112 (%)	Período II N: 127 (%)
NS1	90 (38)	89 (79)	1 (1)
PCR	111 (46)	19 (17)	92 (72)
IgM	85 (36)	25 (22)	60 (47)

*En 47 pacientes se utilizó más de una metodología diagnóstica.

NS1: captura de antígeno de la proteína 1 no estructural; PCR: reacción en cadena de la polimerasa (por su sigla en inglés);

IgM: inmunoglobulina M.

menos favorable a la presencia del *Aa*, vector clave para la presencia y transmisión de la enfermedad.

En países donde el dengue no es endémico, pero hay infestación por *Aa*, pueden establecerse ciclos autóctonos de infección a partir de viajeros o inmigrantes provenientes de áreas donde hay circulación viral: así se instaura el ciclo autóctono fuera del área endémica. Esto sucede en Estados Unidos, el sur de Europa y en la región del Mar Mediterráneo.¹²

Estudios realizados en Argentina ejemplifican la emergencia de enfermedades transmitidas por los arbovirus fuera de las áreas subtropicales hacia zonas templadas, como es el caso de Córdoba entre los años 2009-2018¹³ y Santa Fe.¹⁴ En el año 2009, Seijo y cols. publicaron el primer brote del dengue autóctono en el AMBA, iniciado con casos importados en las primeras semanas.¹⁵ Fuera de las áreas tropicales, es común que los inicios epidémicos coincidan con los movimientos poblacionales procedentes de zonas endemoepidémicas, sobre todo en el período de mayor movilidad coincidente con las festividades y vacaciones. Esto también se reflejó en la serie presentada, en la cual los primeros casos estuvieron en relación con movimientos migratorios desde países limítrofes, para luego instalarse la transmisión autóctona. En la serie presentada, el 12 % presentaban el antecedente de viaje a países limítrofes, principalmente de Paraguay; este antecedente fue más frecuente en el primer período epidémico.

El estudio fue realizado en el Hospital Garrahan, donde el 98 % de los niños con dengue provenían del AMBA. Según los datos del Ministerio de Salud de la Nación, los casos iniciales del año 2020 de CABA se concentraron en los barrios populares de la ciudad.¹⁶

De manera coincidente con el aumento de número de casos del dengue en los 3 brotes epidémicos de Argentina correspondientes a las temporadas 2008-2009, 2015-2016 y 2019-2020, en el HPG se confirmaron 8, 112 y 127 casos respectivamente; el último período coincidió con el inicio de los casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) en Argentina.¹⁷

En relación con los datos obtenidos de la vigilancia epidemiológica de CABA, los casos de dengue representan el 15 % del total del país para el brote 2019-2020, y el 12 % para el brote 2015-2016.¹⁸ En cuanto a la edad de presentación, distintos reportes muestran cifras variables. En

la Región de las Américas, el 70 % corresponde a adolescentes y adultos jóvenes.¹⁹ En Argentina, la mayor carga de enfermedad se registra también en la población de adolescentes y adultos jóvenes.²⁰ En el año 2020, en CABA, la mayor incidencia fue entre 15-34 años, y la infección fue menos frecuente en los niños menores de 5 años. En la serie presentada, la mediana de edad correspondió a los 11 años.

El dengue es una enfermedad sistémica y dinámica. El espectro clínico es amplio y va desde las formas asintomáticas a los casos fatales. La forma clínica de dengue clásico con fiebre, cefalea, dolor retroocular, mioartralgias y exantema es más característica en los niños mayores y adolescentes. A menor edad, más inespecífico es el cuadro clínico, por lo que se requiere de una alta sospecha diagnóstica en los pacientes febriles en función de la epidemiología local.

En el estudio realizado en Cuba por Martínez y cols., la fiebre estuvo presente en todos los niños, la cefalea en el 70 %, los síntomas digestivos fueron relativamente frecuentes y el exantema estuvo presente en más de la mitad, con sangrados espontáneos y petequias en piel en el 20 % de los casos.¹ En la serie presentada, además de la fiebre, la cefalea, las mialgias, el dolor abdominal, el exantema y el malestar general fueron los más frecuentes. Lo mismo se reporta en un estudio reciente publicado de 156 casos pediátricos atendidos en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de CABA durante el año 2016.²¹

El dengue es una enfermedad generalmente autolimitada, aunque al final de la fase febril (entre el tercero y quinto día) pueden presentarse complicaciones que dan origen a dengue grave. Las complicaciones se relacionan con la extravasación de líquidos, *shock* y sangrados, o bien al compromiso directo de órganos, como encefalitis, miocarditis o hepatitis. La presencia de comorbilidades y los signos de alarma permiten la detección temprana del grupo de pacientes en riesgo de complicaciones. En la serie presentada, una tercera parte de los niños tuvieron signos de alarma, estas cifras coinciden con la bibliografía, donde se encuentra que el 30-50 % de los niños que consultan por el dengue presentan signos de alarma. Los criterios de internación se fueron modificando en relación con la capacitación del personal de salud en la identificación y el manejo de los casos graves. En el trabajo presentado, los pacientes tuvieron menor frecuencia de internación en el segundo período, quizá relacionado con una mejor categorización

inicial en función del mayor conocimiento de la enfermedad, lo que provocó que se internaran más pacientes para observación en el primero. El dengue previo fue una de las causas identificadas como factor predisponente de las formas graves, y no se identificaron otras causas. Debe remarcarse que, a pesar del tipo de institución donde se desarrolló el estudio, que es un hospital de alta complejidad y centro de derivación, solo el 17 % de los pacientes tenían comorbilidades asociadas.

La mortalidad varía según las series y depende de factores virales como el serotipo, las cepas, el genotipo, la secuencialidad epidémica y el antecedente de infección, presentando mayor gravedad las infecciones secundarias por un serotipo diferente por sensibilización heterotípica.²² También hay factores del huésped que se asocian con mayor gravedad como la edad menor de 1 año, diabetes y asma, entre otros. En Cuba, en el año 1981 se notificaron 158 fallecidos, de los cuales 101 eran niños; estos datos no coinciden con otras epidemias en las cuales la mayor mortalidad fue reportada en los adultos. En Argentina, en el año 2020, fallecieron 29 pacientes (0,049 %). En la serie presentada, ningún paciente falleció por el dengue, hecho probablemente relacionado a infecciones primarias en pacientes sin antecedentes de exposición al dengue. El pronóstico de las formas graves depende, en gran parte, de la pronta detección con la identificación de los signos de alarma que permiten un manejo oportuno y eficaz.

Dentro de la triada diagnóstica formada por la epidemiología, la clínica y el laboratorio, el diagnóstico virológico permitió confirmar el 40 % de los casos. El método utilizado depende del momento de evolución de la enfermedad; las técnicas directas de búsqueda del virus se utilizan para la fase inicial, y las técnicas serológicas se usan más allá del quinto día de evolución de la enfermedad. Dentro de la fase inicial, las técnicas moleculares como la RT-PCR son de elección por la alta sensibilidad y especificidad y, además, permiten la tipificación viral. La detección de NS1 es una alternativa diagnóstica de utilidad aplicable en laboratorios de baja complejidad y permite un mayor acceso al diagnóstico. La utilidad de NS1 en suero varía según el serotipo viral, el momento de la infección y el huésped, y es más elevada durante la fase temprana de la infección, en la primoinfección y en las formas graves de la enfermedad. La sensibilidad del NS1 por ensayo inmunoenzimático (ELISA; por su sigla en inglés) es del 60-75 % y tiene una especificidad

del 71-80 %. Las respuestas de anticuerpos IgM e IgG son de utilidad a partir del quinto día de evolución y permiten diferenciar, además, entre infecciones primarias y secundarias.²³ En la serie presentada sobre el uso de pruebas directas, la RT-PCR fue la más utilizada en el segundo período debido a su disponibilidad, y la NS1 en el primero.

Respecto a la tipificación viral, los hallazgos se correspondieron a los serotipos circulantes en el país y en la región; el DENV-1 fue el más frecuente en ambos y, en el segundo período, se sumaron nuevos serotipos, el DENV-4 y 2.

El diagnóstico temprano y certero, y la categorización de los criterios de gravedad son clave para la atención adecuada y prevención de la mortalidad.²⁴ Por este motivo, resulta primordial reconocer al dengue dentro de las enfermedades emergentes aun fuera de las áreas tropicales, e incluirla dentro de los diagnósticos diferenciales de enfermedad febril aguda en especial en zonas urbanas con alta densidad poblacional como es el caso del AMBA en Argentina.

CONCLUSIÓN

La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 132 meses, predominaron los niños previamente sanos. La fiebre estuvo presente en todos los pacientes. Las características clínicas y de laboratorio de los niños con dengue no difirieron en la comparación de las series temporales. Ningún paciente falleció de dengue en los períodos estudiados. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de internación y el antecedente de viaje (más frecuentes en el período 2015-2016) y el dengue grave (más frecuente en el período 2019-2020). ■

REFERENCIAS

1. Guzmán MG. Dengue. En: Historia y emergencia del dengue y dengue hemorrágico como un problema de salud mundial. La Habana: Cs Médicas; 2016. Págs. 3-9.
2. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue grave. [Acceso: 14 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
3. Beceyro AC. Distribución geográfica del dengue en Argentina. *Boletín SEA*. 2009; 20(1-2):1-4.
4. Seijo A. Dengue 2009: cronología de una epidemia. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(5):387-9.
5. Berberian G, Rosanova MT. Impacto del cambio climático en las enfermedades infecciosas. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(1):39-45.
6. Schwerdtle P, Bowen K, McMichael C, Sauerborn R. Human mobility and health in a warming world. *J Travel Med*. 2019; 26(1):tay160.

7. Semenza J, Ebi K. Climate change impact on migration, travel, travel destinations and the tourism industry. *J Travel Med.* 2019; 26(5):taz026.
8. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia de Argentina. 2020;(527)SE51. [Acceso: 14 de marzo de 2022]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-01/biv_527_se51_0.pdf
9. Argentina. Ministerio de Salud. Algoritmo de diagnóstico y notificación de dengue a través del SNVS. 2016. [Acceso: junio de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/dengue-algoritmo-de-diagnostico-y-notificacion>
10. Argentina. Ministerio de Salud. Enfermedades infecciosas: Dengue. Guía para el equipo de salud. 4 ed. Buenos Aires: MSAL; 2016. [Acceso: junio de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000062cnt-guia-dengue-2016.pdf>
11. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika. Washington DC: OPS/OMS; 2022. [Acceso: 14 de marzo de 2022]. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55125>
12. Monath T. Dengue: the risk to developed and developing countries. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91(7):2395-400.
13. Robert M, Tinunin D, Benitez E, Ludueña-Almeida FF, et al. Arbovirus emergence in the temperate city of Córdoba, Argentina, 2009-2018. *Sci Data.* 2019; 6(1):276.
14. López MS, Jordan D, Blotter E, Walker E, et al. Dengue emergence in the temperate Argentinian province of Santa Fe, 2009-2020. *Sci Data.* 2021; 8(1):134.
15. Seijo A, Romer Y, Espinosa M, Monroig J, et al. Brote de dengue autóctono en el área Metropolitana de Buenos Aires. Experiencia del Hospital de enfermedades infecciosas FJ Muñiz. *Medicina (B Aires).* 2009; 69(6):593-600.
16. Argentina. Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires. Boletín Epidemiológico Semanal. 2020;(215) SE38. [Acceso: 14 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/bes_215_se_38_vf.pdf
17. Berberian G. Dengue en los inicios de la pandemia de COVID-19 en la Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(2):131-8.
18. Argentina. Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Boletín epidemiológico Semanal. 2020;(176) SE51. [Acceso: 14 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/bes_176_se_51_vf.pdf
19. Comité Nacional de Infectología, Subcomisión de epidemiología, Subcomisión de Investigación. Sociedad Argentina de Pediatría. Dengue: estado actual y prevención. 2018. [Acceso: 14 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files_dengue-2018_1516668228.pdf
20. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín integrado de vigilancia. 2020;(502) SE 26. [Acceso: 14 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_502_se_26_15-7.pdf
21. Cazes C, Carballo C, Praino ML, Ferolla F, et al. Brote epidémico de dengue en la Ciudad de Buenos Aires, 2016: Características clínicas y hematológicas de la infección en una población pediátrica. *Arch Argent Pediatr.* 2019; 117(1) e63-7.
22. Varela T, Giovacchini C, Angeleri P, Morales M, et al. Elaboración de criterios epidemiológicos para estratificar por departamento poblacional de dengue grave. *Rev Arg Salud Pública.* 2019; 10(39):38-41.
23. Morales M, Fabri C. Estado actual del diagnóstico de Dengue, Chikungunya, Zika y otros arbovirus en Argentina. *ASEI.* 2016; 93:111-7.
24. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2nd ed. Washington, DC: OPS; 2016. [Acceso: 14 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28232>

Dengue beyond the tropics: a time-series study comprising 2015-2016 versus 2019-2020 at a children's hospital in the City of Buenos Aires

Griselda Berberian^a, Guadalupe Pérez^a, Andrea Mangano^b, Daniela Borgnia^b, Ana Buchovsky^c, Marina Costa^c, Cintia Fabbri^d, Victoria Luppó^d, Alicia S. Mistchenko^e, Verónica Deschutter^e, Claudia Botana^f, Soledad Martiren^g, Martín Brizuela^g, Ana P. Arias^h, María T. Rosanova^h

- a. Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.
- b. Department of Microbiology of Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.
- c. Serology Area, Central Laboratory of Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.
- d. National Institute of Human Viral Diseases Dr. Julio I. Maiztegui, Pergamino, Argentina.
- e. Department of Virology of Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.
- f. Low Risk Clinic, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.
- g. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Griselda Berberian:
griselberberian@yahoo.com.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 6-25-2021
Accepted: 3-14-2022

ABSTRACT

Introduction. Dengue is a public health problem worldwide. It was originally confined to tropical and subtropical areas, but it is now present in other regions, such as Argentina. Epidemic outbreaks have been observed in the City of Buenos Aires since 2008, with few reports in children.

Objective. To analyze and compare the clinical, epidemiological, laboratory, and evolutionary characteristics of the latest 2 dengue outbreaks outside the endemic area.

Population and methods. Time-series study. Patients under 18 years of age with probable or confirmed dengue and evaluated in a children's hospital of the City of Buenos Aires during the periods 2015-2016 and 2019-2020 were included.

Results. A total of 239 patients were included; 29 (12%) had a history of travel. Their median age was 132 months (interquartile range: 102-156). All had a fever. Other symptoms included headache in 170 (71%), myalgia in 129 (54%), and rash in 122 (51%). Forty patients (17%) had comorbidities. Warning signs were observed in 79 patients (33%); 14 (6%) developed severe dengue; 115 (45%) were hospitalized; none died. DENV-1 was the most common serotype. A history of travel and hospitalization prevailed in the first period; severe dengue and prior infection, in the second period.

Conclusions. No patient died due to dengue in either study period. Statistically significant differences were observed in the frequency of hospitalization; a history of travel was more common in the 2015-2016 period and severe dengue, in the 2019-2020 period.

Key words: dengue, child, mosquito-borne diseases.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.384>

To cite: Berberian G, Pérez G, Mangano A, Borgnia D, et al. Dengue beyond the tropics: a time-series study comprising 2015-2016 versus 2019-2020 at a children's hospital in the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):384-390.

INTRODUCTION

Dengue is a viral disease transmitted by mosquitoes of the *Aedes* genus, with worldwide distribution in urban and suburban areas of tropical and subtropical regions. Dengue is caused by an arbovirus of the *Flaviviridae* family, *Flavivirus* genus, and there are 4 known serotypes: DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4. In the last 40 years, it has re-emerged in the region of the Americas and, since then, both the vector and the viral serotypes have expanded geographically, with an increase in epidemic activity and severe clinical forms.¹

The World Health Organization (WHO) estimates that more than half of the planet is at risk of dengue, as it is the arthropod-borne viral disease with the highest morbidity and mortality in the world.²

In Argentina, dengue cases have been described in the northern provinces since the beginning of the 20th century. However, since 1997, epidemic outbreaks of increasing magnitude and the first native cases have been reported in the subtropical areas of the north of the country, such as Salta, Misiones, and Formosa.³

In 2008, epidemic outbreaks also began to occur in the central provinces of Argentina, with a greater number of cases and shorter inter-epidemic periods.⁴ There are multiple human and environmental factors that favor the development of *Aedes aegypti* (*Aa*) and dengue dissemination outside endemic areas.⁵⁻⁷

In the 2008-2009 period, 26 700 cases were reported in an outbreak that started in the northwest region of Argentina and spread to the center of the country. The number increased in successive outbreaks: 2015-2016: 41 749 cases and 2019-2020: 59 375 cases.⁸

In view of this epidemiological situation, we conducted this study to evaluate the clinical, epidemiological, laboratory, and evolutionary characteristics of the latest 2 dengue outbreaks outside the endemic area, and to compare both periods (2015-2016 and 2019-2020) in a children's hospital in the City of Buenos Aires (CABA).

POPULATION AND METHODS

This was a descriptive, analytical, time-series study. All patients under 18 years of age with a confirmed or probable diagnosis of dengue seen at Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" between December 2015 and June 2020 were included. They were divided into 2 periods: period I from December 2015 to June 2016, and period II from December 2019 to June 2020. Patients diagnosed with dengue based on epidemiological criteria were excluded.

Hospital Garrahan is a tertiary care hospital that, in addition to being a referral center for highly complex pathologies, provides care by spontaneous demand in the outpatient and emergency areas.

Epidemiological, clinical, evolutionary, and laboratory characteristics were recorded.

The following variables were assessed: sex, age, comorbidities, place of origin, history of travel, presence of fever, retro-orbital pain, myalgia, arthralgia, anorexia, malaise, asthenia, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, conjunctival injection, rash, hepatomegaly, splenomegaly, petechia, epistaxis, leukopenia and/or thrombocytopenia. The presence of warning signs, hospitalization, viral classification (confirmed or probable), clinical classification (dengue or severe dengue), and course were also recorded.

For viral diagnosis, molecular techniques were used, including reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), nonstructural protein 1 (NS1) antigen, and IgM and IgG neutralizing antibodies; the latter at the National Institute of Human Viral Diseases "Maiztegui" (Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas, INEVH). The diagnostic methodology varied depending on institutional availability since, in the first period, all samples were sent to

referral centers and, in addition, NS1 was studied, whereas in the second period, RT-PCR and IgM were added to the hospital laboratory procedures. Dengue virus classification according to serotype (1 to 4) was performed by RT-PCR.

Patients positive for NS1 antigen and/or IgM were considered probable cases, and confirmed cases were those with positive RT-PCR for DENV.⁹

The guidelines of the National Ministry of Health of Argentina and the 2009 WHO recommendations were used to classify dengue: dengue with warning signs and severe dengue.^{10,11}

Statistical analysis: continuous variables were summarized into median and interquartile range (IQR), and categorical variables, into percentage and frequency. The epidemiological, clinical, and viral characteristics were compared between both periods. A χ^2 test or the rank-sum test were used depending on the variable. The Stata[®] 16 software was used for statistical analysis.

Data collection and analysis were done retrospectively, protecting the identity of both patients and their families. The study was approved by the hospital's Ethics Committee.

RESULTS

During the study period, 597 patients with suspected dengue were assessed. Of these, 239 (40%) were included and had virological confirmation, 112 (47%) during period I and 127 (53%) during period II. Two hundred and thirty-five (98%) were from the Metropolitan Area of Buenos Aires (AMBA), of which 123 (53%) were from CABA.

Two hundred and ten patients (88%) had native dengue. A history of travel was present in 29 patients (12% of the total); 22 corresponded to the first period and 7 to the second, which was statistically significant. Of those with a history of travel, 14 came from Paraguay; 7, from Misiones; 3, from Bolivia; and 5, from other places (Salta, Jujuy, Brazil, Chile, and Peru).

Male cases prevailed (n: 138, 58%). Patients' median age was 132 months (IQR: 102-156); the youngest patient was 3 months old; 4 patients were younger than 12 months (*Figure 1*). Forty patients (17%) had a comorbidity; the most common were congenital heart disease (12 children) and oncohematological diseases (10 children).

Only 3 patients had a history of dengue.

All had a fever at the time of consultation,

with a mean duration of 4 days. Headache, myalgia, and rash were the signs and symptoms that most frequently accompanied fever (Figure 2). Upon admission 111 patients (46%) had thrombocytopenia and 137 (57%), leukopenia.

Dengue with warning signs was observed in 79 patients (33%) and severe dengue, in 14 (6%). The most frequent warning sign in both periods was abdominal pain: 22 patients (20%) during period I and 15 (12%) during period II (Table 1).

A total of 115 patients (48%) were hospitalized. During period I, hospitalization was more frequent, although patients had a shorter length of stay. No patient died from dengue.

The diagnosis was confirmed by RT-PCR in 111 patients (46%). During the first period, diagnosis with NS1 antigen predominated versus RT-PCR during the second period (Table 2).

The predominant dengue serotype in both periods was DENV-1. During the second period, DENV-4 (22%) and DENV-2 (5%) were also reported.

When comparing the characteristics of both periods, it was observed that, during period I, a history of travel, the presence of warning signs, and the need for hospitalization were more frequent ($p < 0.05$). All patients who developed severe dengue and had a history of

FIGURE 1. Age group distribution by period of presentation (N: 239 patients)

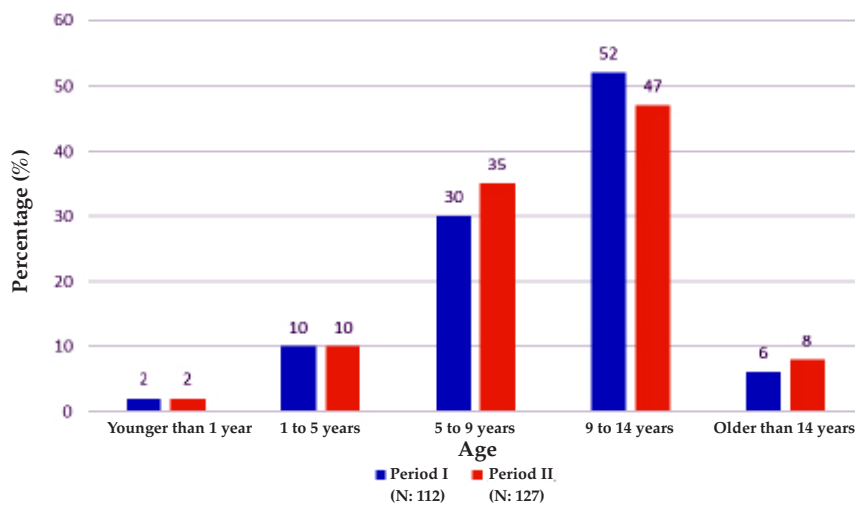
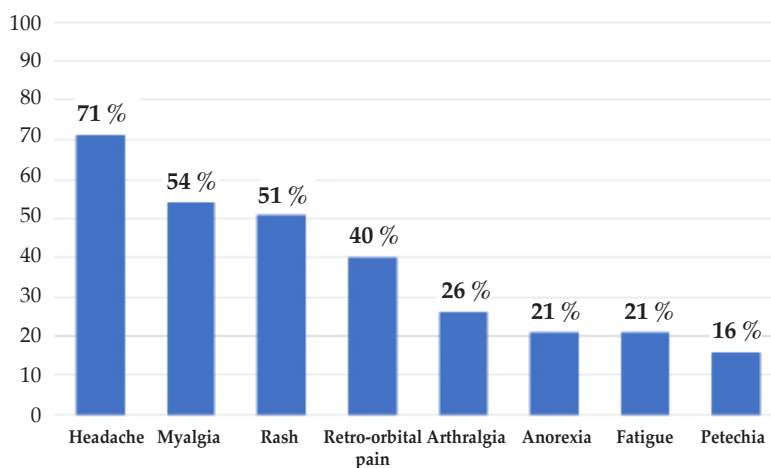


FIGURE 2. Frequency of symptoms expressed as percentage (N: 239 patients)



dengue corresponded to the second period. No statistically significant differences were observed in the rest of the comparative data.

DISCUSSION

Argentina is a country with 3700 km in length and 45 million inhabitants; almost 40% of the population is concentrated in the AMBA, which includes CABA and the suburbs of the province of Buenos Aires. Its geography encompasses a wide variety of ecosystems, climates, socioeconomic and urban conditions that make it more or less

favorable to the presence of *Aa*, a key vector for the presence and transmission of dengue.

In countries where dengue is not endemic, but there is *Aa* infestation, native cycles of infection can be established by travelers or immigrants from areas where there is viral circulation; thus, a native cycle is established outside the endemic area. This is the case in the United States, southern Europe, and the Mediterranean Sea region.¹²

Studies conducted in Argentina have exemplified the emergence of arbovirus-borne diseases out of subtropical areas into temperate

TABLE 1. Epidemiological, clinical, and evolutionary characteristics of all included patients by period of presentation

Characteristic	Total n (%)	Period I (2015-2016) n (%)	Period II (2019-2020) n (%)	p value	
Males	138 (58)	68 (61)	70 (55)	0.34	
Age (months old) (median, IQR)	132 (102-156)	137 (106-156)	128 (102-155)	0.37	
Comorbidities	40 (17)	17 (15)	23 (18)	0.54	
Place of origin	CABA	127 (53)	51 (56)	76 (60)	0.02
	PBA	108 (45)	58 (52)	50 (40)	0.05
	Other	4 (2)	3 (3)	1 (1)	0.25
Travel	29 (12)	22 (20)	7 (6)	0.001	
Prior dengue	3 (1)	0	3 (2)	-	
Duration of fever (days) (median, IQR)	4 (3-5)	5 (3-5)	4 (2-5)	0.08	
Warning signs	79 (33)	44 (39)	35 (28)	0.05	
Abdominal pain	37 (15)	22 (20)	15 (12)	0.09	
Bleeding	27 (11)	13 (12)	14 (11)	0.88	
Vomiting	8 (3)	2 (2)	6 (5)	0.21	
Sudden hematocrit increase	9 (4)	9 (8)	-	-	
Drowsiness	3 (1)	3 (3)	-	-	
Severe dengue	14 (6)	-	14 (11)	-	
Leukopenia	137 (57)	67 (60)	70 (55)	0.73	
Thrombocytopenia	111 (46)	59 (53)	52 (41)	0.07	
Hospitalization	115 (48)	64 (57)	51 (40)	0.008	
Length of stay (median, IQR)	2 (1-4)	2 (1-4)	3 (2-6)	0.01	

IQR: interquartile range; PBA: province of Buenos Aires; CABA: the City of Buenos Aires.

TABLE 2. Diagnostic methodology by period of presentation

Methodology	Total n (%)*	Period I n (%)	Period II n (%)
NS1	90 (38)	89 (79)	1 (1)
PCR	111 (46)	19 (17)	92 (72)
IgM	85 (36)	25 (22)	60 (47)

*More than 1 diagnostic methodology was used in 47 patients.

NS1: nonstructural protein 1 antigen measurement; PCR: polymerase chain reaction; IgM: immunoglobulin M.

zones, as in the case of Córdoba between 2009 and 2018¹³ and Santa Fe.¹⁴ In 2009, Seijo et al., published the first outbreak of native dengue in the AMBA, which started with imported cases in the first weeks of that year.¹⁵ Outside tropical areas, it is common for the onset of epidemics to coincide with population movements from endemic areas, especially during the period of greatest mobility coinciding with holidays and vacations. This was also reflected in our series: the first cases were related to migratory movements from neighboring countries, and then native dissemination was established. In our series, 12% of patients had a history of travel to neighboring countries, mainly Paraguay; such history was more frequent in the first epidemic period.

The study was conducted at Hospital Garrahan, where 98% of the children with dengue came from the AMBA. According to data from the National Ministry of Health, the initial cases in CABA in 2020 were concentrated in the city's working-class neighborhoods.¹⁶

Consistent with the increase in the number of dengue cases in the 3 epidemic outbreaks in Argentina corresponding to the 2008-2009, 2015-2016, and 2019-2020 seasons, Hospital Garrahan confirmed 8, 112, and 127 cases respectively; the latter period coincided with the onset of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases in Argentina.¹⁷

In relation to data obtained from the epidemiological surveillance conducted in CABA, dengue cases represented 15% of the country's total for the 2019-2020 outbreak and 12% for the 2015-2016 outbreak.¹⁸ Regarding age at onset, different reports show variable figures. In the region of the Americas, 70% of cases correspond to adolescents and young adults.¹⁹ In Argentina, the highest burden of disease is also registered in the adolescent and young adult population.²⁰ In 2020, in CABA, the highest incidence was observed in the 15 to 34 year-old population, and infection was less frequent in children under 5 years of age. In our series, the median age was 11 years.

Dengue is a systemic and dynamic disease. The clinical spectrum is broad and ranges from asymptomatic forms to fatal cases. The clinical form of classic dengue with fever, headache, retro-orbital pain, myalgia, arthralgia, and rash is more characteristic in older children and adolescents. The younger the age, the more non-specific the clinical picture, so a high diagnostic suspicion is required in febrile patients depending

on the local epidemiology.

In the study conducted in Cuba by Martínez et al., fever was present in all children, headache in 70%, digestive symptoms were relatively frequent, and rash was present in more than 50%, with spontaneous bleeding and skin petechiae in 20% of the cases.¹ In our series, in addition to fever, headache, myalgia, abdominal pain, rash, and malaise were the most frequent symptoms. The same is reported in a recently published study of 156 pediatric cases seen at Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez in CABA during 2016.²¹

Dengue is generally a self-limited disease, although at the end of the febrile phase (between the third and fifth days), complications that give rise to severe dengue may occur. Complications are related to fluid extravasation, shock, and bleeding, or direct organ involvement, such as encephalitis, myocarditis or hepatitis. The presence of comorbidities and warning signs allow for the early detection of the group of patients at risk for complications. In our series, one third of the children had warning signs; these figures are consistent with those found in the bibliography, which states that 30-50% of children who consult for dengue have warning signs. The criteria for hospitalization were modified in relation to the training of health care staff in the identification and management of severe cases. In this study, patients were hospitalized less frequently in the second period, perhaps related to a better initial categorization based on greater knowledge of the disease, which led to more patients being hospitalized for observation in the first period. Previous dengue was one of the causes identified as a predisposing factor for severe forms, and no other causes were identified. It is worth noting that, despite the type of facility where the study was carried out—a high complexity, referral hospital—only 17% of the patients had associated comorbidities.

Mortality varies according to the series and depends on viral factors, such as serotype, strains, genotype, epidemic sequentiality, and history of infection, with secondary infections by a different serotype presenting greater severity due to heterotypic sensitization.²² There are also host factors associated with greater severity such as age under 1 year, diabetes, and asthma, among others. In Cuba, in 1981, 158 deaths were reported, of which 101 were children. These data do not coincide with other epidemics in which the highest mortality was reported in adults. In Argentina, in 2020, 29 patients died (0.049%). In

this series, no patient died from dengue, which is probably related to primary infections in patients with no history of exposure to dengue. The prognosis of severe forms depends greatly on early detection with the identification of warning signs that allow a timely and effective management.

Within the diagnostic triad formed by epidemiology, clinical data, and laboratory findings, viral diagnosis confirmed 40% of the cases. The method used depends on the time of disease course; direct virus search techniques are used for the initial phase, and serological techniques are used beyond the fifth day of disease course. In the initial phase, molecular techniques (e.g., RT-PCR) are the techniques of choice because of their high sensitivity and specificity and, in addition, they allow viral typing. NS1 detection is a useful diagnostic alternative applicable in low complexity laboratories and allows greater access to diagnosis. The use of serum NS1 varies according to viral serotype, time of infection, and host, and its level is highest during the early phase of infection, in primary infection, and in severe forms of dengue. NS1 detection by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) has a 60-75% sensitivity and a 71-80% specificity. IgM and IgG antibody responses are useful after the fifth day of disease course and also allow differentiation between primary and secondary infections.²³ In this series on the use of direct tests, RT-PCR was most commonly used in the second period due to its availability, versus NS1 in the first period.

In relation to viral typing, findings corresponded to the serotypes circulating in Argentina and in the region; DENV-1 was the most frequent in both periods; and new serotypes DENV-4 and DENV-2 were also reported in the second period.

Early and accurate diagnosis and categorization of severity criteria are key to an adequate care and the prevention of mortality.²⁴ For this reason, it is critical to recognize dengue as an emerging disease even outside tropical areas, and to include it in the differential diagnosis of acute febrile illness, especially in densely populated urban areas such as the AMBA in Argentina.

CONCLUSION

Patients' median age was 132 months; prevailing cases were previously healthy children. All patients developed fever. No differences

were observed in the clinical and laboratory characteristics of children with dengue when comparing both periods. No patient died due to dengue in either study period. Statistically significant differences were observed in the frequency of hospitalization and the history of travel (both more common in the 2015-2016 period) and severe dengue (more common in the 2019-2020 period). ■








REFERENCES

1. Guzmán MG. Dengue. In: Historia y emergencia del dengue y dengue hemorrágico como un problema de salud mundial. La Habana: Cs Médicas; 2016. Pages. 3-9.
2. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue grave. [Accessed on: March 14th, 2022]. Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
3. Beceyro AC. Distribución geográfica del dengue en Argentina. *Boletín SEA*. 2009; 20(1-2):1-4.
4. Seijo A. Dengue 2009: cronología de una epidemia. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(5):387-9.
5. Berberian G, Rosanova MT. Impacto del cambio climático en las enfermedades infecciosas. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(1):39-45.
6. Schwerdtle P, Bowen K, McMichael C, Sauerborn R. Human mobility and health in a warming world. *J Travel Med*. 2019; 26(1):tay160.
7. Semenza J, Ebi K. Climate change impact on migration, travel, travel destinations and the tourism industry. *J Travel Med*. 2019; 26(5):taz026.
8. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia de Argentina. 2020;(527)SE51. [Accessed on: March 14th, 2022]. Available at: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-01/biv_527_se51_0.pdf
9. Argentina. Ministerio de Salud. Algoritmo de diagnóstico y notificación de dengue a través del SNVS. 2016. [Accessed on: June 2021]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/dengue-algoritmo-de-diagnostico-y-notificacion>
10. Argentina. Ministerio de Salud. Enfermedades infecciosas: Dengue. Guía para el equipo de salud. 4 ed. Buenos Aires: MSAL; 2016. [Accessed on: June 2021]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000062cnt-guia-dengue-2016.pdf>
11. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika. Washington DC: OPS/OMS; 2022. [Accessed on: March 14th, 2022]. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55125>
12. Monath T. Dengue: the risk to developed and developing countries. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91(7):2395-400.
13. Robert M, Tinunin D, Benitez E, Ludueña-Almeida FF, et al. Arbovirus emergence in the temperate city of Córdoba, Argentina, 2009-2018. *Sci Data*. 2019; 6(1):276.
14. López MS, Jordan D, Blotter E, Walker E, et al. Dengue emergence in the temperate Argentinian province of Santa Fe, 2009-2020. *Sci Data*. 2021; 8(1):134.
15. Seijo A, Romer Y, Espinosa M, Monroig J, et al. Brote de dengue autóctono en el área Metropolitana de Buenos Aires. Experiencia del Hospital de enfermedades infecciosas FJ Muñiz. *Medicina (B Aires)*. 2009; 69(6):593-600.
16. Argentina. Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires. Boletín Epidemiológico Semanal. 2020;(215) SE38. [Accessed on: March 14th, 2022]. Available at: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/bes_215_

- se_38_vf.pdf
17. Berberian G. Dengue en los inicios de la pandemia de COVID-19 en la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(2):131-8.
 18. Argentina. Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Boletín Epidemiológico Semanal. 2020;(176) SE 51. [Accessed on: March 14th, 2022]. Available at: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/bes_176_se_51_vf.pdf
 19. Comité Nacional de Infectología, Subcomisión de epidemiología, Subcomisión de Investigación. Sociedad Argentina de Pediatría. Dengue: estado actual y prevención. 2018. [Accessed on: March 14th, 2022]. Available at: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files_dengue-2018_1516668228.pdf
 20. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín integrado de vigilancia. 2020;(502)SE 26. [Accessed on: March 14th, 2022]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_502_se_26_15-7.pdf
 21. Cazes C, Carballo C, Praino ML, Ferolla F, et al. Brote epidémico de dengue en la Ciudad de Buenos Aires, 2016: Características clínicas y hematológicas de la infección en una población pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(1) e63-7.
 22. Varela T, Giovacchini C, Angeleri P, Morales M, et al. Elaboración de criterios epidemiológicos para estratificar por departamento poblacional de dengue grave. *Rev Arg Salud Pública*. 2019; 10(39):38-41.
 23. Morales M, Fabri C. Estado actual del diagnóstico de Dengue, Chikungunya, Zika y otros arbovirus en Argentina. *ASEI*. 2016; 93:111-7.
 24. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2nd ed. Washington, DC: OPS; 2016. [Accessed on: March 14th, 2022]. Available at: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28232>

Itinerarios de tratamiento según las narrativas de madres y padres de niños y niñas con discapacidad secundaria a trastornos del neurodesarrollo

Therapeutic itineraries according to the narratives of parents of children with disabilities secondary to neurodevelopmental disorders

Celeste Puga^a , Nahuel Braguinsky^b , Rocío Barrios^b , Andrés Pereira^b , Daniela Antinucci^b , Ayelén Quiroga^b , Adriana Dawidowski^a 

RESUMEN

Introducción. Los trastornos en el neurodesarrollo infantil constituyen un 10 % de las causas de discapacidad en la niñez. La búsqueda de atención médica configura itinerarios terapéuticos, entendidos como los procesos de búsqueda y atención para el cuidado de la salud, donde surgen oportunidades de diagnóstico y tratamiento. El objetivo fue explorar dichos itinerarios para comprender las oportunidades y barreras que se presentan para instaurar terapias y pautas de crianza que promuevan el neurodesarrollo.

Población y métodos. Estudio cualitativo mediante entrevistas en profundidad a madres y padres de niños (de junio de 2018 a noviembre de 2019). El análisis se realizó sobre la base del modelo social de la discapacidad y del de desarrollo infantil propuesto por Vygotsky.

Resultados. Se realizaron 16 entrevistas. Considerando la edad de inicio de los itinerarios terapéuticos y el diagnóstico, se identificaron dos grupos: aquellos que los comenzaron desde el nacimiento hasta los 2 años (inicio precoz) y quienes lo hicieron a partir de los 3 años (inicio en la primera infancia e infancia tardía). En el primero se habilita tempranamente la búsqueda de tratamiento, mientras que en el segundo se prolongaron en el tiempo las decisiones sobre el inicio y/o el tipo de terapias. El inicio tardío se acompañó de dificultades en la escuela, períodos de incertidumbre, angustia y/o conflictos familiares por las complejidades de la crianza.

Conclusiones. Los itinerarios terapéuticos se iniciaron en forma precoz en algunos casos y tardía en otros. El inicio de tratamientos permitió incorporar herramientas para acortar la brecha de incongruencia entre las líneas biológica y cultural de desarrollo.

Palabras clave: desarrollo infantil, trastornos del neurodesarrollo, diagnóstico precoz, accesibilidad a los servicios de salud, investigación cualitativa.

a. Departamento de Investigación.

b. Sección Epidemiología, Departamento de Calidad.

Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Celeste Puga:
celeste.puga@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 21-9-2021

Aceptado: 18-3-2022

Cómo citar: Puga C, Braguinsky N, Barrios R, Pereira A, et al. Itinerarios de tratamiento según las narrativas de madres y padres de niños y niñas con discapacidad secundaria a trastornos del neurodesarrollo. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):391-397.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos en el neurodesarrollo infantil, que incluyen el retraso global del desarrollo, la discapacidad intelectual y los trastornos generalizados del desarrollo y del aprendizaje, constituyen un 10 % de las causas que generan discapacidad en la niñez.¹ En un estudio realizado en un hospital universitario, la prevalencia global de discapacidad fue del 3,2 %; el 10 % de este grupo presentaban alteraciones en el neurodesarrollo.²

Algunos estudios que analizan los itinerarios terapéuticos y diagnósticos en niños con este tipo de trastornos describen incongruencias entre los estímulos que necesitan los niños según sus dificultades y los recursos que las instituciones y el entorno familiar les ofrecen para una adecuada crianza y con el objetivo de estimular el neurodesarrollo. Estas incongruencias fueron conceptualizadas por Vygotsky, que las define como brechas entre las líneas de desarrollo biológico, social y cultural.^{3,4} Este desacople puede traducirse en ansiedad e incertidumbres de los padres y madres acerca del diagnóstico, en

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.391>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.391>

retrasos para iniciar tratamientos adecuados y en situaciones de estrés relacionadas con la crianza.^{5,6}

El objetivo fue explorar los itinerarios terapéuticos para comprender las oportunidades y las barreras que se presentan para instaurar terapias y pautas de crianza que promuevan el neurodesarrollo.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño

Investigación cualitativa mediante entrevistas en profundidad (de junio de 2018 a noviembre de 2019) a madres y padres de niños con discapacidad secundaria a trastornos del neurodesarrollo y triangulación con datos de las historias clínicas electrónicas.

Ámbito, población y muestreo

La población accesible fueron niños/as de 4 a 12 años con diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo que se encontraban realizando tratamientos en el Hospital Italiano de Buenos Aires en un programa interdisciplinario de tratamientos. Se utilizó muestreo intencional para recabar diversidad de experiencias, en cuanto al diferente tiempo de incorporación al programa (≤ 1 año, >1 año), tipo de escuela (común sí/no) y comorbilidad psiquiátrica (sí/no).⁷ Para la selección, se categorizó al total de niños del programa según los 8 perfiles posibles y se invitó al azar a 1 o 2 niños por perfil.

Herramientas de recolección de datos

Se utilizó el modelo de entrevista no directiva.^{8,9} El equipo de investigación compuesto por médicas (neuróloga infantil y clínica médica), dos antropólogos, una licenciada en nutrición y una socióloga construyó colectivamente la guía de entrevistas (*Material suplementario I en formato electrónico*).

La construcción de la guía de entrevistas se realizó sobre la base de la conceptualización de la discapacidad y los tratamientos asociados a ella según el modelo teórico denominado "Modelo social de la discapacidad"⁷ y, dentro de este, al concepto de "Itinerarios terapéuticos" desarrollado por Venturiello.^{10,11} El estudio se basó, asimismo, en la teoría de las trayectorias de desarrollo propuesta por Vygotsky.¹²

De acuerdo al modelo social, la discapacidad es una construcción que no se origina en los estados de salud de las personas, sino en relaciones de poder. A partir de esta denominación, las personas se ven expuestas

a una participación social limitada en la esfera económica, con escaso reconocimiento simbólico y material.^{13,14} En la dimensión cultural también experimentan limitaciones y son estigmatizadas por su apariencia física, alejada del ideal de "normalidad".¹² Así es como las personas con capacidades físicas particularmente diferentes a las de la mayoría se convierten en discapacitadas.

Las familias constituyen el ámbito en donde se construyen las respuestas a esas limitaciones sociales. La búsqueda de atención médica especializada constituye una parte esencial de esta construcción, ya que es la que les otorga a las familias los conocimientos técnicos y los recursos materiales para la atención de esos niños. Este proceso de búsqueda de atención en salud va delineando itinerarios terapéuticos, entendidos como las trayectorias de búsqueda, producción y gerenciamiento del cuidado de la salud.^{13,14}

El neurodesarrollo es un complejo proceso biológico, psicológico y sociocultural, y para comprenderlo es necesaria una concepción que abarque cada uno de estos ejes, como también las interrelaciones entre ellos. Vygotsky utiliza la expresión *trayectoria de desarrollo* para definir los múltiples procesos en que las líneas de desarrollo biológicas se acoplan a las de desarrollo social y cultural. Según esta concepción, a medida que el niño se va desarrollando, se genera una conjunción entre estas líneas, haciendo que el entorno social y cultural respondan con estímulos específicos a cada etapa del desarrollo psicomotriz, dando andamiaje y promoviendo el neurodesarrollo. En la discapacidad, según este autor, se producen desacoples entre estas dos líneas, algo que denomina "la incongruencia del desarrollo".¹² Es decir, el entorno social y cultural no tienen la capacidad de acompañar cada etapa de neurodesarrollo de los niños con discapacidad, lo que trae como resultado la falta de oportunidades terapéuticas, educativas y de crianza adecuadas.

Basada en este marco teórico, la guía de entrevistas se construyó para describir los itinerarios terapéuticos y, dentro de ellos, las posibilidades que se presentan para promover el neurodesarrollo.

Las entrevistas fueron realizadas a uno de los progenitores (excepto dos casos, donde concurrieron madre y padre) y se llevaron a cabo por duplas de investigadores (duración 2 horas en promedio). Se grabaron y luego se desgrabaron textualmente para su análisis. A partir de las historias clínicas, la neuróloga recabó los datos diagnósticos, evaluaciones, interconsultas y tratamientos.

Análisis

Se siguió el abordaje propuesto por Emerson,¹⁵ con una primera etapa de lectura en reuniones de equipo línea por línea, identificando categorías nativas y analíticas. En una segunda etapa, el material fue revisado nuevamente para seleccionar –según las categorías ya identificadas– un conjunto más restringido de ideas y categorías.¹⁶ Este análisis se llevó a cabo en forma iterativa y, en cada ciclo iterativo, se fueron redactando descripciones analíticas de progresivamente mayor nivel teórico.¹⁷

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires. Los participantes firmaron un consentimiento informado y la identidad se reservó mediante el uso de nombres de fantasía. Las citas textuales de las entrevistas se presentan entre comillas.

RESULTADOS

Perfil de entrevistados y niños

Se realizaron 16 entrevistas en las que participaron en su mayoría las madres (*Tabla 1*). El nivel educativo, la profesión de madres y padres, y lo mencionado por ellos/as en las entrevistas reflejan familias con dificultades económicas para sostener la cobertura de salud.

Respecto de los niños, todos requerían algún tipo de soporte para la educación, la más frecuente fue la integración escolar en escuela

común.¹⁸ El 80 % contaba con certificado único de discapacidad. En promedio concurrían al programa 2 veces por semana; los tratamientos más frecuentes fueron fonoaudiología y psicopedagogía (*Tabla 2*). Además, el 30 % realizaba alguna terapia domiciliaria, en su mayoría psicología cognitivo conductual.

Eventos marcadores que iniciaron los itinerarios terapéuticos

Teniendo en cuenta la edad en la que las entrevistadas identificaron y narraron el momento en que sus hijos iniciaron los itinerarios terapéuticos, fue posible diferenciar dos grupos: por un lado, aquellos que los comenzaron desde el nacimiento hasta los 2 años (denominado grupo de inicio precoz) y quienes los comenzaron a partir de los 3 años (denominado grupo de inicio en la primera infancia e infancia tardía). Esta distinción hace referencia al momento que las entrevistadas reconocieron como los primeros tratamientos para abordar la discapacidad, que temporalmente puede no coincidir con el diagnóstico médico de trastorno del neurodesarrollo.

El grupo de inicio precoz se caracterizó por la presencia de algún evento médico perinatal o posnatal inmediato, o un diagnóstico médico específico (por ejemplo, nacimiento prematuro o el diagnóstico de un síndrome epiléptico) que motivó el inicio precoz de los tratamientos (*Material suplementario II en formato electrónico*).

TABLA 1. Perfil de los entrevistados

	Entrevistado/a	Edad	Nivel educativo	Situación ocupacional
p1-Eliseo	Mamá	47	Terciario completo	Trabaja en el hogar
	Papá	55	Universitario completo	Trabaja en relación de dependencia
p2-Juan	Mamá	39	Secundario incompleto	Trabaja en el hogar
p3-Mariana	Mamá	46	Universitario incompleto	Trabaja por cuenta propia
p4-Clarisa	Mamá	42	Secundario completo	Trabaja por cuenta propia. Busca trabajo
p5-Yamila	Mamá	60	Universitario completo	Profesional independiente
p6-Jimena	Mamá	33	Universitario incompleto	Trabajadora independiente
p7-José	Mamá	50	Terciario completo	Trabaja en relación de dependencia
p8-Santino	Mamá	39	Universitario completo	Trabaja en relación de dependencia
	Papá	39	Universitario incompleto	Patrón/empleador
p9-Patricia	Mamá	39	Terciario completo	Trabaja en relación de dependencia
p10-Marina	Mamá	41	Secundario completo	Trabaja por cuenta propia
p11-Dante	Mamá	36	Universitario completo	Trabaja en relación de dependencia
p12-Benicio	Mamá	38	Secundario completo	Trabaja por cuenta propia
p13-Denise	Mamá	46	Secundario completo	Trabajo no remunerado
p14-Vanina	Papá	52	Secundario completo	Patrón
p15-Valentina	Mamá	40	Terciario completo	Trabaja en relación de dependencia
p16-Tobías	Mamá	52	Terciario incompleto	No trabaja

TABLA 2. Perfil de los niños y niñas

	Edad a la entrevista (años)	Sexo	Edad al* diagnóstico	Diagnóstico médico actual	Tratamiento actual	Escolaridad**	Grupo de convivencia
p1-Eliseo	12	M	5	Trastorno del desarrollo	TO PSI	Común con integración	Madre Padre Hermano
p2-Juan	9	M	5	Trastorno del lenguaje y del aprendizaje	FONO PSI PSPG	Común con integración	Madre Padre Hermano
P3-Mariana	7	F	3	Trastorno del lenguaje y del aprendizaje	TO PSPG	Común con integración	Madre Marido de la madre Hermana
p4-Clarisa	9	F	3	Trastorno del comportamiento	FONO PSI PSPG	Común con integración	Madre Padre Hermano Hermanas (2)
p5-Yamila	13	F	4	Discapacidad intelectual	FONO PSPG	Colegio de recuperación	Madre Padre
p6-Jimena	6	F	3	Discapacidad intelectual	FONO TO PSI PSPG	Colegio especial	Madre Abuela
p7-José	13	M	6	Problemas de aprendizaje	PSI PSPG	Colegio integrador	Madre Padre Hermana
p8-Santino	5	M	3	Trastorno del desarrollo	FONO TO PSI	Nivel inicial con integración	Madre Padre Hermano
p9-Patricia	9	F	1	Discapacidad intelectual	FONO TO	Especial	Madre Padre Hermano
p10-Marina	11	F	3	Discapacidad intelectual	FONO PSPG	Común con integración	Madre Padre Hermano
P11-Dante	6	M	2	Discapacidad intelectual	TO PSPG	Común con integración	Madre Padre Hermana
p12-Benicio	11	M	5	Discapacidad intelectual	FONO TO PSI PSPG	Común con integración	Madre Hermanas (2)
p13-Denise	9	F	7	Discapacidad intelectual	FONO PSPG	Común con integración	
p14-Vanina	9	F	4	Discapacidad intelectual	FONO PSPG	Especial	Madre Padre
p15-Valentina	6	F	2	Retraso global del desarrollo	FONO TO PSPG	Común con integración	Madre Madre
p16-Tobías	9	M	4	Discapacidad intelectual. Trastorno del lenguaje	FONO TO PSI PSPG	Común con integración	Madre Padre Abuela

*Diagnóstico médico: hace referencia a la edad del diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo.

** Escolaridad común: cumple con el objetivo de lograr que la población escolarizada adquiera los conocimientos, las destrezas, capacidades, actitudes y valores que la estructura del sistema educativo prevé en los plazos y en las edades teóricas previstos.¹⁷

FONO: fonoaudiología, TO: terapia ocupacional, PSI: psicología, PSPG: psicopedagogía.

). En estos casos, las familias contaban con un diagnóstico o condición médica (craneosinostosis, prematuridad extrema), al que consideraban relacionado con discapacidad, aun cuando el diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo se realizó años más tarde. Esto hizo que asumieran rápidamente que sus hijos/as debían comenzar con alguna terapia. Un ejemplo lo cuenta la mamá de Valentina:

Fue algo que te va llevando, ella nació con 560 gramos, estuvo en terapia de Neo 5 meses y desde ahí no para de tener consultas con médicos (...) hoy, que viene a fono, que va a un control, que va a otro, eso es así, vas a un médico y te dice, tendría que ir a la psicopedagoga y después todos los años se hace un balance de cómo está ella y ahí van surgiendo otros médicos o vas dejando otros.

En el segundo grupo (de inicio en la primera infancia e infancia tardía), los niños comenzaron en su mayoría con fonoaudiología (n = 11) a partir de una derivación del pediatra o por una sugerencia del jardín de infantes. Fue el retraso en el lenguaje o en las pautas de comunicación lo que encendió alguna alarma. En varios casos, el diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo se produjo años más tarde, en su mayoría al inicio de la escuela primaria. En otros, si bien hay registros tempranos en las evoluciones de la historia clínica compatibles con discapacidad, no aparece mencionado en las entrevistas.

En este grupo la etapa de identificación de un posible problema fue más prolongada. En la mayoría de los niños incluyó varios tipos de evaluaciones e intervinieron las opiniones de distintos actores (padre, madre, pediatra, maestras, fonoaudiólogas y familiares principalmente) que fueron interpretando los signos y síntomas que presentaban los niños de manera diferente (*Material suplementario II* en formato electrónico).

Un ejemplo de esto es el caso de Yamila. Su mamá percibía que su desarrollo no era igual al de otras niñas, pero interpretó que se debía que era hija única y a la falta de contacto con pares. Sus maestras en sala de 4 se comunicaron con la familia debido a que no se integraba con sus pares. Posteriormente sus tías le mencionaron a la madre que notaban un retraso en la adquisición de pautas madurativas. A partir de una consulta con el pediatra, fue derivada a fonoaudiología y a los 5 años, luego de diferentes evaluaciones, se diagnosticó retraso global del desarrollo.

Para la madre hasta ese momento el problema no estaba definido en términos de diagnóstico médico, aun cuando la niña evidenciaba diferentes condiciones que la preocupaban. A partir del reconocimiento del diagnóstico, se confirmó la necesidad de “algo” para tratar, por eso lo mencionan como un momento de angustia:

Sí, fue angustiante. Yo lo sentí como más angustiante porque era como que había un tema a resolver, ¿entendés?, trabajar y estar.

En este grupo observamos que el inicio de los tratamientos habilitó que se incorporaran a la vida de los niños herramientas que permitiesen acortar la brecha de incongruencia entre las líneas biológica y cultural de desarrollo.

En algunos casos intervino en el proceso una figura de confianza y de referencia. Por ejemplo, en el caso de Denise, la mamá describió el rol positivo que tuvo su médica en el inicio de los tratamientos:

Es un proceso muy largo que recorrí (...). Desde el primer momento que nos dijeron que Denise tenía un problema no pudimos aceptarlo, (...) o sea que lo pasamos muy mal (...) fue un transcurso largo, fui a distintos lugares y no lo acepté, pensé que era una equivocación, pensé que se equivocaron, mi esposo lo mismo. Cuando llegamos acá estaba muy angustiada (...) la doctora me dijo: “Te vamos a ayudar”, fue la palabra que más o menos me pudo quitar un peso, me generó confianza (...). Empezamos a hacer todos los trámites, todo lo que me mandaron a hacer lo hice. (...) Mi imaginación era que ojalá que todo lo que me dijeron se equivoque, que sea erróneo, pero ya la confianza estaba (...). Voy aceptándolo de a poco.

En las entrevistas se relatan, asimismo, experiencias penosas de los niños con la escuela y dificultades para socializar con sus pares, así como largos períodos de incertidumbre, angustia y/o conflictos familiares por las dificultades de crianza (*Material suplementario II* en formato electrónico).

En la totalidad de los casos de inicio tardío, el comienzo de los tratamientos trajo aparejado un cambio de escuela hacia otras que aportaron condiciones acordes a las posibilidades de los niños. En este nuevo contexto, lograron integrarse a un grupo de pares y en la mayoría de los casos llegaron a alfabetizarse.

DISCUSIÓN

En este estudio fue posible observar que las familias, luego del diagnóstico o bien del inicio de los tratamientos, comenzaron a internalizar la idea de que su hijo necesitaría visitas médicas y tratamientos, y que se verían obligados a organizarse de una manera diferente.

Se identificó que en el grupo de inicio precoz las familias se dispusieron rápidamente a aceptar e iniciar los itinerarios terapéuticos, y a llevar a cabo todas las reorganizaciones en la vida cotidiana que eso implicaba. Estas disposiciones constituyen la incorporación de lo que Goffman denomina *habitus* de la discapacidad, que es la internalización de miradas y reglas que la sociedad aplica a la discapacidad, y las relaciones de poder que estas reglas implican.^{18,19} En cambio, en el segundo grupo, la incorporación de este *habitus* es progresiva y el diagnóstico es posterior al inicio de los tratamientos.

Esta división, realizada según los itinerarios terapéuticos, no hace referencia a grupos sustancialmente diferentes en cuanto a tipos de tratamiento, sino que constituye una distinción que resultó útil para analizar qué lugar ocupa la figura del diagnóstico médico en dichos itinerarios y en la crianza. Observamos que en el grupo de inicio precoz se habilitó tempranamente la posibilidad de formular otras propuestas de crianza o de explorar diferentes opciones de abordaje terapéutico. En cambio, en el segundo grupo, se extendieron temporalmente las decisiones sobre el inicio, así como sobre el tipo de terapias, y aparecieron situaciones de padecimiento por la invisibilización de las dificultades que se presentaban.

En cuanto a la posibilidad de generalizar estos perfiles a otros grupos, es importante tener en cuenta que el estudio se realizó en niños que cuentan con acceso a cobertura privada de salud, por lo que sería aconsejable estudiar cada grupo en su propio contexto.

Conrad y Potter señalan, en sus estudios sobre discapacidad, que es necesario el acuerdo entre los médicos y la familia para lograr un diagnóstico que permita redefinir al “niño problema” como un niño con una condición legítima de ser atendida.²⁰ El tiempo transcurrido desde que las familias detectan algunas dificultades hasta que finalmente se arriba al diagnóstico y las consecuencias aparejadas fueron, asimismo, descriptos por otros autores. En los trastornos del espectro autista, un número importante de pacientes no son diagnosticados hasta el ingreso

escolar, si bien el diagnóstico es posible a partir de los 16 a 24 meses.²⁰ El retraso el reconocimiento del problema representa oportunidades que se pierden para dar respuestas, aunque sea tentativas, orientadas a estimular pautas de neurodesarrollo. Tampoco habilita a las familias la posibilidad de adquirir estrategias y herramientas para abordar la situación, y como observamos en esta investigación, expone tanto a los niños como a sus familias a la vivencia de experiencias estresantes.^{3,21}

CONCLUSIONES

Los itinerarios terapéuticos se iniciaron en forma precoz en algunos casos y tardía en otros. El inicio de tratamientos permitió incorporar herramientas para acortar la brecha de incongruencia entre las líneas biológica y cultural de desarrollo. ■

Material suplementario disponible en:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2022/2444_AO_Pugal_Anexo.pdf

REFERENCIAS

- Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, et al. Prevalence and Trends of Developmental Disabilities among Children in the United States: 2009-2017. *Pediatrics*. 2019; 144(4):e20190811.
- Puga C, Pagotto V, Giunta D, Vicens J, et al. Prevalencia e incidencia de discapacidad a partir del Certificado Único de Discapacidad en un hospital universitario del Área Metropolitana de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(3):183-7.
- Berg K, Acharya K, Shiu C, Msall M. Delayed Diagnosis and Treatment Among Children with Autism Who Experience Adversity. *J Autism Dev Disord*. 2018; 48(1):45-54.
- Boettcher L, Dammeyer J. Beyond a Biomedical and Social Model of Disability: A Cultural-Historical Approach. In: *Development and Learning of Young Children with Disabilities: A Vygotskian perspective*. Copenhagen: Springer; 2016. Págs.3-24.
- Gray DE. Ten years on: a longitudinal study of families of children with autism. *J Intellect Dev Disabil*. 2001; 27(3): 215-22.
- Wiggins LD, Baio J, Rice C. Examination of the time between first evaluation and first autism spectrum diagnosis in a population-based sample. *J Dev Behav Pediatr*. 2006; 27(2 Suppl):S79-87.
- Kornblit A, Beltramino F. Metodologías cualitativas en ciencias sociales: modelos y procedimientos de análisis. 2da ed. Buenos Aires: Biblos; 2007.
- Guber R. La etnografía: método, campo y reflexividad. Buenos Aires: Norma; 2001.
- Oxman C. La entrevista de investigación en ciencias sociales. Buenos Aires: Eudeba; 1998.
- Venturiello MP. Itinerario terapéutico de las personas con discapacidad y mediaciones en el cuidado de la salud: la mirada de los familiares. *Physis*. 2012; 22(3):1063-83.
- Bellato R, Araújo L, Castro PO. Itinerário terapéutico como uma tecnologia avaliativa da integralidade em saúde. In: Pinheiro R, Silva Junior AG, Mattos RA. Atensão básica

- e integralidade: contribuições para estudos de práticas avaliativas em saúde. Río de Janeiro: Cepesc; 2008. Págs.167-87.
12. Rieber EW, Carton AS (eds). General Problems of Defectology. In The collected works of LS Vygotsky. The fundamentals of defectology. New York: Springer; 1993; 2:29-93.
 13. Venturiello MP. ¿Qué significa atravesar un proceso de rehabilitación? Dimensiones culturales y sociales en las experiencias de los adultos con discapacidad motriz del Gran Buenos Aires. *Rev Katál.* 2014; 17(2):185-95.
 14. Palacios A. El modelo social de discapacidad: orígenes, caracterización y plasmación en la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad. Madrid: Cinca; 2008. [Acceso: 15 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cermi.es/sites/default/files/docs/coleccion/Elmodelosocialdediscapacidad.pdf>
 15. Emerson R, Fretz R, Shaw L. Writing Ethnographic Fieldnotes. 2nd ed. Chicago: University of Chicago Press; 2011.
 16. Jones D, Manzelli H, Pecheny M. Grounded Theory Una aplicación de la teoría fundamentada a la salud. *Cinta Moebio.* 2004; 19:38-54.
 17. Pérez AV. Educación especial y alteridad: en busca de lo común. 2017. [Acceso: 01 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://repositoriocdpd.net:8080/handle/123456789/1859>
 18. Goffman E. Estigma: La identidad deteriorada. 2da ed. Madrid: Amorrortu; 2009.
 19. Ferrante C. Cuerpo, deporte y discapacidad motriz en la Ciudad de Buenos Aires. Tensiones entre la reproducción y el cuestionamiento a la dominación. *Rev Esp Discapac.* 2013; 1(1):159-78.
 20. Conrad P, Potter D. From hyperactive children to ADHD adults: Observations on the expansion of medical categories. *Soc Probl.* 2000; 47(4):559-82.
 21. Daniels A, Halladay A, Shih A, Elder L, Dawson G. Approaches to enhancing the early detection of autism spectrum disorders: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014; 53(2):141-52.



Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría
Acceso abierto

ISSN 0325-0075

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRÍA - Diciembre 2022; 120(6):361-432

16

Editorial
Conferencia de Cambio Climático COP27: se necesita una acción urgente para África y el mundo
L. Atsoli, et al.

Comentarios
Prácticas alimentarias en contexto: claves para una mejor nutrición
M. E. Serra

Transición de pacientes pediátricos al cuidado médico del adulto: una asignatura pendiente
V. Aguirre

Artículos originales
Evaluación de las ingestas dietéticas y prácticas alimentarias en niños de 6 a 23 meses en una localidad del noreste argentino
J. P. Spigg, et al.

Escorpiomismo en pediatría: estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de factores predictores de gravedad
S. Szaumalter, et al.

Dengue más allá del trópico: estudio de series temporales 2015-2016 versus 2019-2020 en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires
G. Berberian, et al.

Itinerarios de tratamiento según las narrativas de madres y padres de niños y niñas con discapacidad secundaria a trastornos del neurodesarrollo
C. Puga, et al.

Experiencia del proceso de transición de adolescentes con enfermedades crónicas desde la atención pediátrica a la atención de adultos en un hospital general
S. Väinämäki, et al.

Sobrecrecimiento lateral aislado - caracterización auxológica y clínico-radiológica de una cohorte de 76 casos de un único centro
M. J. Romarín, et al.

Comunicación breve
Encuesta sobre usos y prácticas de Doppler transcraneal en pacientes neurocríticos en unidades de cuidados intensivos pediátricos de Argentina
L. V. Figueroa, et al.

Artículo especial
Principios básicos de ecografía pulmonar en neonatología
S. Fernández Jomasa, et al.

Actualización
Actualización del enfoque paliativo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
A. García-Soldado, et al.

Reportes de casos
Educación médica
Clima del aprendizaje y autopercepción de empatía en residencias médicas de un hospital universitario: un estudio de corte transversal
M. N. Mandil, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?
Pénfigo vulgar mucoso neonatal
R. Herrero

Artículos seleccionados
Resúmenes y comentarios
Archivos hace 75 años
Ensayo estadístico sobre valores sanguíneos en lactantes sanos y enfermos
J. J. Martignoli, et al.

Libros
Trilogía del Linfedema en Pediatría
C. M. Papendick

Cartas al editor
SUPLEMENTO 4
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo
Prematuridad tardía: recomendaciones para el seguimiento a largo plazo
L. Bossi, et al.

Diciembre 2022;120(6):361-432

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

¡Archivos deja el papel!








Este es el último número de *Archivos Argentinos de Pediatría* que aparece editado en papel. A partir del primer número de 2023 sólo estará disponible la versión electrónica.

Esta iniciativa forma parte de una estrategia global de la SAP comenzada hace muchos años y que responde a tres pilares:

- Compromiso con alcanzar fácilmente a todos los socios, a través de las más actualizadas tecnologías.
- Compromiso con el medio ambiente, reduciendo el empleo de papel.
- Compromiso con ofrecer a los socios la mejor evidencia científica tan pronto está disponible.

Archivos deja el papel, pero estará más cerca y más rápidamente al lado de todos sus lectores.

Therapeutic itineraries according to the narratives of parents of children with disabilities secondary to neurodevelopmental disorders

Celeste Puga^a , Nahuel Braguinsky^b , Rocío Barrios^b , Andrés Pereira^b ,
Daniela Antinucci^b , Ayelén Quiroga^b , Adriana Dawidowski^a 

ABSTRACT

Introduction. Childhood neurodevelopmental disorders account for 10% of the causes of childhood disability. The search for medical care leads to therapeutic itineraries routes taken by individuals to seek health care where diagnostic and treatment opportunities arise. Our objective was to explore these itineraries in order to understand the opportunities and barriers to the implementation of therapies and child rearing patterns promoting neurodevelopment.

Population and methods. Qualitative study using in-depth interviews with children's parents (between June 2018 and November 2019). The analysis was based on the social model of disability and Vygotsky's approach to child development.

Results. A total of 16 interviews were conducted. Considering the time of diagnosis and the age when the therapeutic itinerary started, 2 groups were identified: those who started from birth to 2 years old (early initiation) and those who started from 3 years old (late childhood initiation). In the first group, the search for treatment starts at an early stage, while in the other group, decisions on the initiation and/or type of treatments are prolonged over time. Late initiation was accompanied by difficulties in school, periods of uncertainty, distress and/or family conflicts due to the complexities of parenting.

Conclusions. Therapeutic itineraries started early in some cases and at a later stage in others. The initiation of treatments made it possible to use tools to bridge the gap of discrepancies between the biological and cultural lines of development.

Key words: child development, neurodevelopmental disorders, early diagnosis, accessibility to health care services, qualitative research.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.391>

To cite: Puga C, Braguinsky N, Barrios R, Pereira A, et al. Therapeutic itineraries according to the narratives of parents of children with disabilities secondary to neurodevelopmental disorders. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):391-397.

- a. Department of Research.
- b. Division of Epidemiology, Quality Assurance Department.

Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Celeste Puga:
celeste.puga@hospitalitaliano.org.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 9-21-2021
Accepted: 3-18-2022

INTRODUCTION

Childhood neurodevelopmental disorders, which include global developmental delay, intellectual disability, and generalized developmental and learning disorders, account for 10% of the causes leading to childhood disability.¹ In a study conducted in a teaching hospital, the overall prevalence of disability was 3.2%; in this group, 10% had neurodevelopmental disorders.²

Some studies that look into the therapeutic and diagnostic itineraries in children with this type of disorders describe inconsistencies between the stimuli that children need according to their difficulties and the resources that institutions and the family environment offer them for an adequate upbringing and with the objective of stimulating their neurodevelopment. These inconsistencies were conceptualized by Vygotsky, who defines them as gaps among biological, social, and cultural lines of development.^{3,4} Such mismatch can translate into parental anxiety and uncertainty regarding diagnosis, delays in starting an appropriate treatment, and stressful parenting situations.^{5,6}

Our objective was to explore therapeutic itineraries in order to understand the opportunities and barriers to the implementation of therapies and child rearing patterns promoting neurodevelopment.

POPULATION AND METHODS

Design

Qualitative research using in-depth interviews (from June 2018 to

November 2019) with the parents of children with disabilities secondary to neurodevelopmental disorders and triangulation with data collected from electronic medical records.

Setting, population, and sampling

The target population consisted of 4- to 12-year-old children with a diagnosis of neurodevelopmental disorder who were undergoing treatment at Hospital Italiano of Buenos Aires in an interdisciplinary treatment program. Purposive sampling was used to collect data about various experiences, in relation to the different time of inclusion in the program (≤ 1 year, > 1 year), the type of school (regular yes/no), and the presence of a psychiatric comorbidity (yes/no).⁷ For the selection, the total number of children in the program was categorized according to the 8 possible profiles and 1 or 2 children per profile were randomly invited to participate.

Data collection tools

The non-directive interview model was used.^{8,9} The research team was made up of physicians (child neurologist and medical clinician), 2 anthropologists, a nutritionist and a sociologist. They developed the interview guide collectively (*Supplementary Material I*).

The development of the interview guide was based on the conceptualization of disability and the treatments associated with it according to the theoretical model called "Social Model of Disability"⁷ and, within this, to the concept of "Therapeutic Itineraries" developed by Venturiello.^{10,11} The study was also based on the theory of developmental trajectories proposed by Vygotsky.¹²

According to the social model, disability is a construct that does not originate in the health status of individuals, but in power relations. Based on this definition, people are exposed to limited social participation in the economic sphere, with little symbolic and material recognition.^{13,14} In the cultural dimension, they also experience limitations and are stigmatized for their physical appearance, which is far from the ideal of "normality".¹² This is how people with particularly different physical capacities from those of the majority become disabled.

Families constitute the environment in which responses to such social limitations are constructed. The search for specialized medical care is an essential part of this construction, since

it is what provides families with the technical knowledge and material resources to care for these children. This process of seeking health care is a process that outlines therapeutic itineraries, understood as trajectories of seeking, producing, and managing health care.^{13,14}

Neurodevelopment is a complex biological, psychological, and sociocultural process, and in order to uptake it, an understanding that encompasses each of these axes, as well as the interrelationships among them is necessary. Vygotsky uses the expression *developmental trajectory* to define the multiple processes in which the biological lines of development are coupled with those of social and cultural development. According to this understanding, as the child develops, a conjunction between these lines is generated, causing the social and cultural environment to respond with specific stimuli to each stage of psychomotor development, scaffolding and promoting neurodevelopment. According to this author, disability results in an uncoupling between these 2 lines, something he calls "the incongruence of development".¹² In other words, the social and cultural environment does not have the capacity to accompany each stage of neurodevelopment of children with disabilities, resulting in a lack of adequate therapeutic, educational, and parenting opportunities.

Based on this theoretical framework, the interview guide was designed to describe therapeutic itineraries and, within them, the possibilities for promoting neurodevelopment.

The interviews were conducted with 1 of the parents (except in 2 cases, where both parents attended) and were carried out by pairs of researchers (average duration: 2 hours). Interviews were recorded and then transcribed verbatim for analysis. The neurologist obtained diagnostic data, evaluations, consultations, and treatments from the medical records.

Analysis

We followed the approach proposed by Emerson,¹⁵ with a first stage of line-by-line reading in team meetings, identifying native and analytical categories. In a second stage, the material was reviewed again to select—according to the already identified categories—a more restricted set of ideas and categories.¹⁶ This analysis was carried out iteratively and, in each iterative cycle, analytical descriptions of progressively higher theoretical level were drafted.¹⁷

The study was approved by the Ethics Committee of Hospital Italiano de Buenos Aires. Participants signed an informed consent form, and their identity was withheld through the use of fantasy names. Verbatim quotations from interviews are presented in quotation marks.

RESULTS

Profile of interviewees and children

Sixteen interviews were conducted in which most of the participants were the mothers (Table 1). Parents' level of education and occupation and what they said during the interviews reflect that families experience economic hardship maintaining health coverage.

Regarding the children, all of them required some kind of educational support; the most frequent being school integration in a regular school.¹⁸ Also, 80% had been issued a unique certificate of disability. On average, they attended the program twice a week; the most frequent treatments were speech therapy and educational psychology (Table 2). In addition, 30% received home therapy, mostly cognitive-behavioral psychology.

Marker events that initiated the therapeutic itineraries

Taking into account the age at which the interviewees identified and reported the moment when their children started therapeutic itineraries, 2 groups were identified. On the one side, those who started from birth to 2 years old (early initiation) and, on the other hand, those who started from 3 years old (early childhood initiation and late childhood initiation). This distinction refers to the time that the interviewees recognized as the first treatments to address the disability, which may not temporally coincide with the medical diagnosis of a neurodevelopmental disorder.

The early initiation group was characterized by the presence of some immediate perinatal or postnatal medical event, or a specific medical diagnosis (e.g., preterm birth or diagnosis of an epileptic syndrome) that prompted the early initiation of treatments (Supplementary Material II).

In these cases, the families had a diagnosis or medical condition (craniosynostosis, extreme prematurity), which they considered to be related to disability, even though the diagnosis

TABLE 1. Profile of interviewees

	Interviewee	Age	Level of education	Occupational status
p1-Eliseo	Mother	47	Complete tertiary education	Works at home
	Father	55	Complete university education	Employee
p2-Juan	Mother	39	Incomplete secondary education	Works at home
p3-Mariana	Mother	46	Incomplete university education	Self-employed
p4-Clarisa	Mother	42	Complete secondary education	Self-employed. She is looking for a job
p5-Yamila	Mother	60	Complete university education	Self-employed
p6-Jimena	Mother	33	Incomplete university education	Self-employed
p7-José	Mother	50	Complete tertiary education	Employee
p8-Santino	Mother	39	Complete university education	Employee
	Father	39	Incomplete university education	Owner/employer
p9-Patricia	Mother	39	Complete tertiary education	Employee
p10-Marina	Mother	41	Complete secondary education	Self-employed
p11-Dante	Mother	36	Complete university education	Employee
p12-Benicio	Mother	38	Complete secondary education	Self-employed
p13-Denise	Mother	46	Complete secondary education	Unpaid work
p14-Vanina	Father	52	Complete secondary education	Owner
p15-Valentina	Mother	40	Complete tertiary education	Employee
p16-Tobías	Mother	52	Incomplete tertiary education	Does not work

TABLE 2. Profile of children

	Age at interview (years)	Sex	Age at diagnosis*	Current medical diagnosis	Current treatment	Education**	Coexistence group
p1-Eliseo	12	M	5	Developmental disorder	OT PSY	Regular school with integration	Mother, father, brother
p2-Juan	9	M	5	Language and learning disorders	ST PSY EDPSY	Regular school with integration	Mother, father, brother
p3-Mariana	7	F	3	Language and learning disorders	OT EDPSY	Regular school with integration	Mother, mother's husband, sister
p4-Clarisa	9	F	3	Behavioral disorder	ST PSY EDPSY	Regular school with integration	Mother, father, brother, sisters (2)
p5-Yamila	13	F	4	Intellectual disability	ST EDPSY	Catch-up school	Mother, father
p6-Jimena	6	F	3	Intellectual disability	ST OT PSY EDPSY	Special school	Mother, grandmother
p7-José	13	M	6	Learning problems	PSY EDPSY	School with integration	Mother, father, sister
p8-Santino	5	M	3	Developmental disorder	ST OT PSY	Pre-school with integration	Mother, father, brother
p9-Patricia	9	F	1	Intellectual disability	ST OT	Special	Mother, father, brother
p10-Marina	11	F	3	Intellectual disability	ST EDPSY	Regular school with integration	Mother, father, brother
p11-Dante	6	M	2	Intellectual disability	OT EDPSY	Regular school with integration	Mother, father, sister
p12-Benicio	11	M	5	Intellectual disability	ST OT PSY EDPSY	Regular school with integration	Mother, sisters (2)
p13-Denise	9	F	7	Intellectual disability	ST EDPSY	Regular school with integration	
p14-Vanina	9	F	4	Intellectual disability	ST EDPSY	Special	Mother, father
p15-Valentina	6	F	2	Global developmental delay	ST OT EDPSY	Regular school with integration	Mother, mother
p16-Tobías	9	M	4	Intellectual disability. Language disorder	ST OT PSY	Regular school with integration	Mother, father, grandmother

*Medical diagnosis: age at the time of diagnosis of neurodevelopmental disorder.

**Regular school: a school that meets the objective of ensuring that the schooled population acquires the knowledge, skills, abilities, attitudes, and values required by the structure of the education system within the time frame and at the theoretically established ages.¹⁷

ST: speech therapy, OT: occupational therapy, PSY: psychology, EDPSY: educational psychology.

of neurodevelopmental disorder was made years later. This made them quickly assume that their children should start some kind of therapy. One example is told by Valentina's mother:

She was born with 560 grams, she was in the Neonatology Unit for 5 months and since then she has not stopped having consultations with doctors (...) today, she has to see the speech therapist, she goes to one check-up or another control, that is how it is, you see a doctor and they tell you that she should see an educational psychologist and then, every year, when we make a balance of her condition, other doctors appear or she stops seeing some.

In the second group (early childhood and late childhood initiation), most of the children started with speech therapy (n = 11) as a result of a referral from the pediatrician or a suggestion from the kindergarten. It was the delay in language or communication skills that set off the alarms. In several cases, the diagnosis of neurodevelopmental disorder occurred years later, mostly at the beginning of primary school. In others, although early medical record notes were compatible with disability, it was not mentioned during the interviews.

In this group, the identification stage of a possible problem was longer. In most of children, it included several types of evaluations and involved the opinions of different actors (mainly father, mother, pediatrician, teachers, speech therapists, and family members) who interpreted the signs and symptoms presented by the children in different ways (*Supplementary Material II*).

An example of this is the case of Yamila. Her mother perceived that her development was not equal to that of other girls, but interpreted this as being due to her being an only child and the lack of contact with peers. Her kindergarten teachers talked to the family because she was not integrating with her peers. Subsequently, her aunts mentioned to her mother that they noticed a delay in the acquisition of maturity patterns. After a consultation with her pediatrician, she was referred to a speech therapist and, at the age of 5, after different evaluations, she was diagnosed with global developmental delay.

Up to that moment, her mother thought the problem was not defined in terms of medical diagnosis, even though the girl showed different conditions that worried her. Since the recognition of the diagnosis, the need for "something" to treat was confirmed, so they mentioned it as a distressing moment:

Yes, it was disturbing. I felt it was more distressing

because it was like there was an issue to be solved, you know, having to work and be present.

In this group, we observed that treatment initiation enabled the introduction of tools into the children's lives that allowed them to shorten the incongruence gap between the biological and cultural lines of development.

In some cases, a trustworthy figure of reference intervened in the process. For example, in Denise's case, her mother described the positive role that her doctor played in the beginning of her treatments:

It is a very long process that I went through (...). From the first time they told us that Denise had a problem, we could not accept it, (...) so we had a very hard time (...) it was a long process, I went to different places and I did not accept it, I thought it was a mistake, I thought they made a mistake, my husband felt the same. When we found this place, I was very anguished (...) the doctor told me: "We are going to help you." That was the word that kind of took the weight off my shoulders, it gave me confidence (...). We started to do all the paperwork, I did everything I was told to do. (...) I imagined that, hopefully, everything they told me was wrong, that it was wrong, but I was already confident (...). I am accepting it little by little.

In the interviews, children's experiences with school and difficulties in socializing with their peers were also reported, as well as long periods of uncertainty, distress and/or family conflicts due to parenting difficulties (*Supplementary Material II*). In all the cases of late onset, treatment initiation brought about a change of school to other facilities that provided conditions in accordance with the children's possibilities. In this new context, they were able to integrate into a peer group and, in most cases, became literate.

DISCUSSION

In this study, it was possible to observe that, after diagnosis or treatment initiation, families began to internalize the idea that their child would need frequent medical visits and treatment and that they would be forced to organize themselves in a different way.

In the early initiation group, it was observed that families were quick to accept and initiate the therapeutic itineraries and to carry out all the rearrangements in daily life that this implied. Such arrangements constitute the incorporation of what Goffman calls the *habitus* of disability, which is the internalization of views and rules that society applies to disability, and the power relations that these rules imply.^{18,19} In contrast,

in the second group, the incorporation of this *habitus* was progressive and the diagnosis was subsequent to treatment initiation.

This division, made according to therapeutic itineraries, does not refer to substantially different groups in terms of types of treatment, but rather constitutes a distinction that was useful for analyzing the place of medical diagnosis in both these itineraries and child rearing. We observed that, in the early initiation group, the possibility of formulating other parenting proposals or exploring different therapeutic approach options was enabled early on. On the other hand, in the second group, decisions on the initiation and type of therapies were temporarily extended, and situations of suffering appeared due to the invisibility of the difficulties that arose.

As to the possibility of generalizing these profiles to other groups, it is important to bear in mind that the study was carried out in children with access to private health coverage, so it would be advisable to study each group in its own setting.

In their studies on disability, Conrad and Potter point out that agreement between physicians and the family is necessary to achieve a diagnosis that allows redefining the “problem child” as a child with a legitimate condition to be cared for.²⁰ The time elapsed since the moment families detect some difficulties until the diagnosis is finally reached and the consequences that follow have also been described by other authors. In autism spectrum disorders, a significant number of patients are not diagnosed until they start school, although diagnosis is possible from 16 to 24 months of age.²⁰ Delayed recognition of the problem represents missed opportunities to provide answers, however tentative, aimed at stimulating neurodevelopmental patterns. It also prevents families from acquiring strategies and tools to deal with the situation and, as we observed in this study, it exposes both children and their families to stressful experiences.^{3,21}

CONCLUSIONS

Therapeutic itineraries started early in some cases and at a later stage in others. The initiation of treatments made it possible to use tools to bridge the gap of incongruence between the biological and cultural lines of development. ■

Supplementary material available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2022/2444_AO_Pugal_Anexo.pdf

REFERENCES

- Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, et al. Prevalence and Trends of Developmental Disabilities among Children in the United States: 2009-2017. *Pediatrics*. 2019; 144(4):e20190811.
- Puga C, Pagotto V, Giunta D, Vicens J, et al. Prevalence and incidence of disability based on the Unique Certificate of Disability at a teaching hospital in the Metropolitan Area of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(3):183-7.
- Berg K, Acharya K, Shiu C, Msall M. Delayed Diagnosis and Treatment Among Children with Autism Who Experience Adversity. *J Autism Dev Disord*. 2018; 48(1):45-54.
- Boettcher L, Dammeyer J. Beyond a Biomedical and Social Model of Disability: A Cultural-Historical Approach. In: *Development and Learning of Young Children with Disabilities: A Vygotskian perspective*. Copenhagen: Springer; 2016. Pages 3-24.
- Gray DE. Ten years on: a longitudinal study of families of children with autism. *J Intellect Dev Disabil*. 2001; 27(3): 215-22.
- Wiggins LD, Baio J, Rice C. Examination of the time between first evaluation and first autism spectrum diagnosis in a population-based sample. *J Dev Behav Pediatr*. 2006; 27(2 Suppl):S79-87.
- Kornblit A, Beltramino F. *Metodologías cualitativas en ciencias sociales: modelos y procedimientos de análisis*. 2.ª ed. Buenos Aires: Biblos; 2007.
- Guber R. *La etnografía: método, campo y reflexividad*. Buenos Aires: Norma; 2001.
- Oxman C. *La entrevista de investigación en ciencias sociales*. Buenos Aires: Eudeba; 1998.
- Venturiello MP. Itinerario terapéutico de las personas con discapacidad y mediaciones en el cuidado de la salud: la mirada de los familiares. *Physis*. 2012; 22(3):1063-83.
- Bellato R, Araújo L, Castro PO. Itinerário terapéutico como uma tecnologia avaliativa da integralidade em saúde. In: Pinheiro R, Silva Junior AG, Mattos RA. *Atenção básica e integralidade: contribuições para estudos de práticas avaliativas em saúde*. Rio de Janeiro: Cepesc; 2008. Pages 167-87.
- Rieber EW, Carton AS (eds). *General Problems of Defectology*. In *The collected works of LS Vygotsky. The fundamentals of defectology*. New York: Springer; 1993; 2:29-93.
- Venturiello MP. ¿Qué significa atravesar un proceso de rehabilitación? Dimensiones culturales y sociales en las experiencias de los adultos con discapacidad motriz del Gran Buenos Aires. *Rev Katál*. 2014; 17(2):185-95.
- Palacios A. El modelo social de discapacidad: orígenes, caracterización y plasmación en la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad. Madrid: Cinca; 2008. [Accessed on: September 15th, 2021]. Available at: <https://www.cermi.es/sites/default/files/docs/coleccion/Elmodelosocialdediscapacidad.pdf>
- Emerson R, Fretz R, Shaw L. *Writing Ethnographic Fieldnotes*. 2nd ed. Chicago: University of Chicago Press; 2011.
- Jones D, Manzelli H, Pecheny M. *Grounded Theory Una aplicación de la teoría fundamentada a la salud*. *Cinta Moebio*. 2004; 19:38-54.
- Pérez AV. *Educación especial y alteridad: en busca de lo común*. 2017. [Accessed on: February 1st, 2022]. Available at: <http://repositorioicdpd.net:8080/handle/123456789/1859>
- Goffman E. *Estigma: La identidad deteriorada*. 2.ª ed.

- Madrid: Amorrortu; 2009.
19. Ferrante C. Cuerpo, deporte y discapacidad motriz en la Ciudad de Buenos Aires. Tensiones entre la reproducción y el cuestionamiento a la dominación. *Rev Esp Discapac.* 2013; 1(1):159-78.
 20. Conrad P, Potter D. From hyperactive children to ADHD adults: Observations on the expansion of medical categories. *Soc Probl.* 2000; 47(4):559-82.
 21. Daniels A, Halladay A, Shih A, Elder L, Dawson G. Approaches to enhancing the early detection of autism spectrum disorders: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014; 53(2):141-52.

Experiencia del proceso de transición de adolescentes con enfermedades crónicas desde la atención pediátrica a la atención de adultos en un hospital general

Experience with the transition process of adolescents with chronic diseases from pediatric to adult care in a general hospital

Sara Vainman^a, María M. Heller False Speiser^a, María L. Posadas Martínez^a,
Lucía Pérez^a, María A. Aguirre^a, María C. Cortines Lapalma^a,
María C. Sánchez^a, Valeria Mulli^a, Carmen L. De Cunto^a

RESUMEN

Introducción. Es clave para la atención óptima de la salud la continuidad del cuidado al pasar de pediatría a la medicina del adulto.

Objetivo. Describir la experiencia del proceso de transición de pacientes adolescentes con enfermedades crónicas desde la atención en pediatría a la atención de adultos en un hospital general.

Población y métodos. Estudio de corte transversal de pacientes entre 16 y 24 años con antecedente de trasplante hepático, trasplante renal, enfermedades endocrinas, metabólicas, reumatológicas y mielomeningocele atendidos en un hospital general universitario de tercer nivel entre 2015 y 2019, durante el proceso de transición. Se evaluaron el proceso de atención y el éxito de la transición. Se utilizó el cuestionario de evaluación de preparación para la transición (*Transition Readiness Assessment Questionnaire*, TRAQ, por su sigla en inglés).

Resultados. Se incluyeron 372 pacientes. Las especialidades de atención más frecuentes fueron clínica de mielomeningocele, equipo de trasplante renal y de trasplante hepático.

El 37 % participó del proceso de transición. La media de seguimiento por pediatría hasta el inicio de la transición fue de 9 años. La media de edad de comienzo de la transición fue 19 años y la media de edad de finalización, 21 años.

La estrategia de transición más frecuente fue clínica conjunta en el 96 %.

La mediana del TRAQ ordinal fue de 4; de estos, el 32 % ya había consultado a adultos. El 32,7 % cumplió con una transición exitosa.

Conclusiones. La continuidad del cuidado durante la transición es un proceso que llevó casi dos años y en más de un tercio de los pacientes se realizó en forma exitosa.

Palabras clave: transición a la atención de adultos, adolescencia, enfermedad crónica, adulto.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.398>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.398>

Cómo citar: Vainman S, Heller False Speiser MM, Posadas Martínez ML, Pérez L, et al. Experiencia del proceso de transición de adolescentes con enfermedades crónicas desde la atención pediátrica a la atención de adultos en un hospital general. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):398-404.

INTRODUCCIÓN

La atención óptima de la salud se alcanza cuando cada persona a lo largo de toda su vida recibe el cuidado médico apropiado. Un elemento clave es la continuidad de ese cuidado en los diferentes estadios del desarrollo y, en particular, al pasar a la medicina del adulto.

Este concepto se aplica a todos los individuos, tanto sanos como con enfermedades crónicas. El objetivo de una transición planificada del cuidado de la salud es maximizar el potencial funcional y el bienestar de los jóvenes con o sin requerimientos especiales de salud.

Según un informe del departamento de Salud de Estados Unidos, de octubre de 2008, el 90 % de los niños y adolescentes con enfermedades crónicas que requieren cuidados especiales llegan a la adultez. Este cambio en la sobrevivencia de pacientes con enfermedades complejas, que antes eran atendidos únicamente en el ámbito pediátrico, presenta un panorama diferente en la atención médica.^{1,2}

Frente a esta realidad, se ha observado una brecha en la continuidad del cuidado de la salud

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

Correspondencia:
Carmen L. De Cunto:
carmen.decunto@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 17-12-2021

Aceptado: 18-3-2022

de estos jóvenes con necesidades especiales cuando deben pasar al sistema de salud de la medicina del adulto.³

La transición debe ser gradual; no es un evento, es un proceso planificado en el tiempo para la detección de recursos educacionales, médicos y de atención de los servicios de adultos. La coordinación de los servicios tratantes (pediátricos y de adultos) es esencial para que el paciente aprenda a funcionar de una manera independiente como adulto en la sociedad.⁴

El panorama general en nuestro país es muy dispar: desde hospitales pediátricos que dejan de atender niños a partir de los 14 años y otros que lo hacen hasta los 18 años, hasta hospitales generales que tienen la posibilidad de acompañar a estos pacientes a lo largo de su vida.

Nuestro hospital, que es general y de alta complejidad, es un escenario, en teoría, ideal para poder implementar un programa de transición que involucra todo un equipo interdisciplinario de profesionales de la salud que pueda hacerse cargo de este grupo importante de pacientes adolescentes que transitan hacia la vida adulta y asegurarles la continuidad de la atención de su salud. Se trabajó desde el 2012 en el proceso de transición mediante reuniones multidisciplinarias de pediatría, clínica de adultos, enfermería y administrativos con ateneos e intercambios mensuales acerca de las estrategias propuestas en cada especialidad.

OBJETIVOS

General

Describir la experiencia de un proceso de transición de pacientes adolescentes y jóvenes con enfermedades crónicas desde la atención en pediatría a adultos en un hospital general.

Específicos

1. Describir las características de los pacientes adolescentes y jóvenes con enfermedades crónicas que se encuentran en transición.
2. Evaluar la preparación para el pasaje a adultos mediante el cuestionario validado y adaptado transculturalmente TRAQ (*Transition Readiness Assessment Questionnaire*).
3. Estimar la tasa de transición exitosa.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal retrospectivo descriptivo de los pacientes entre 16 y 24 años con antecedente de trasplante hepático, trasplante renal, enfermedades endocrinas y

metabólicas, enfermedades reumatológicas y mielomeningocele atendidos en el período 2015-2019. Se incluyeron aquellos pacientes que cumplieran con los siguientes criterios: 1) hayan tenido al menos 3 consultas ambulatorias en pediatría; 2) que tuvieran registro de alguno de los siguientes problemas en la historia clínica electrónica (HCE): transición de pediatría a adultos, mielomeningocele, trasplante hepático, trasplante renal; 3) que tuvieran al menos 2 consultas con reumatología pediátrica, metabolismo pediátrico, endocrinología pediátrica, trasplante hepático pediátrico, trasplante renal pediátrico, mielomeningocele o con la clínica conjunta de transición.

Se seleccionaron las especialidades previamente mencionadas como prueba piloto de un grupo de pacientes con diferente grado de complejidad. Se incluyó, además, a los pacientes que tuvieran registro en la HCE del cuestionario TRAQ, aunque no cumplieran con los criterios previos. El cuestionario fue administrado a partir de los 16 años durante la consulta y en diferentes momentos del proceso de transición.

Definiciones

El proceso de transición consiste en tres etapas: preparación, planificación e implementación, basado en el modelo de transición *got transition*.¹

El TRAQ es una herramienta que está incorporada a la HCE y se utiliza para evaluar la preparación para la transición en los pacientes del hospital. Se encuentra validado localmente y adaptado al castellano,⁵ evalúa ciertas habilidades de los pacientes para conocer el nivel de preparación para el pasaje al sistema de salud de los adultos. El TRAQ está dirigido a pacientes de entre 14 y 26 años, y está conformado por 20 ítems divididos en los siguientes 5 dominios: manejo de la medicación, asistencia a citas, seguimiento de los problemas de salud, comunicación con los profesionales y manejo de las actividades cotidianas. Cada ítem tiene 5 opciones de respuesta, que se puntúan de 1 a 5: 1 equivale a mínima autonomía y 5, a máxima autonomía.

La estrategia de transición de clínica conjunta consiste en la atención de los pacientes en un mismo consultorio por especialistas de pediatría y de adultos.

Adherencia al tratamiento: se definió de acuerdo con el registro de la continuidad en el tratamiento en las historias clínicas.

Transición exitosa: se definió cuando se cumplieron los siguientes 4 criterios: el tiempo

a la primera consulta en adultos fue menor o igual a 6 meses, no hubo consultas por guardia no pertinentes, hubo adherencia al tratamiento y hubo permanencia en adultos (2 o más consultas).

Recolección de datos

Se recolectaron los datos a través de un pedido al Área de Gestión de la Información para Investigación de la lista de pacientes con enfermedades crónicas centinelas junto con los datos administrativos. Se revisaron las historias clínicas de manera estandarizada para validar los datos de interés: edad de inicio de preparación para la transición desde pediatría y edad de la primera consulta con el equipo de atención de adultos, consultas con los especialistas de pediatría y adultos, estrategia de transición, resultado del cuestionario TRAQ, tiempo desde el inicio de la transición a la primera consulta con adultos y permanencia con el equipo de atención

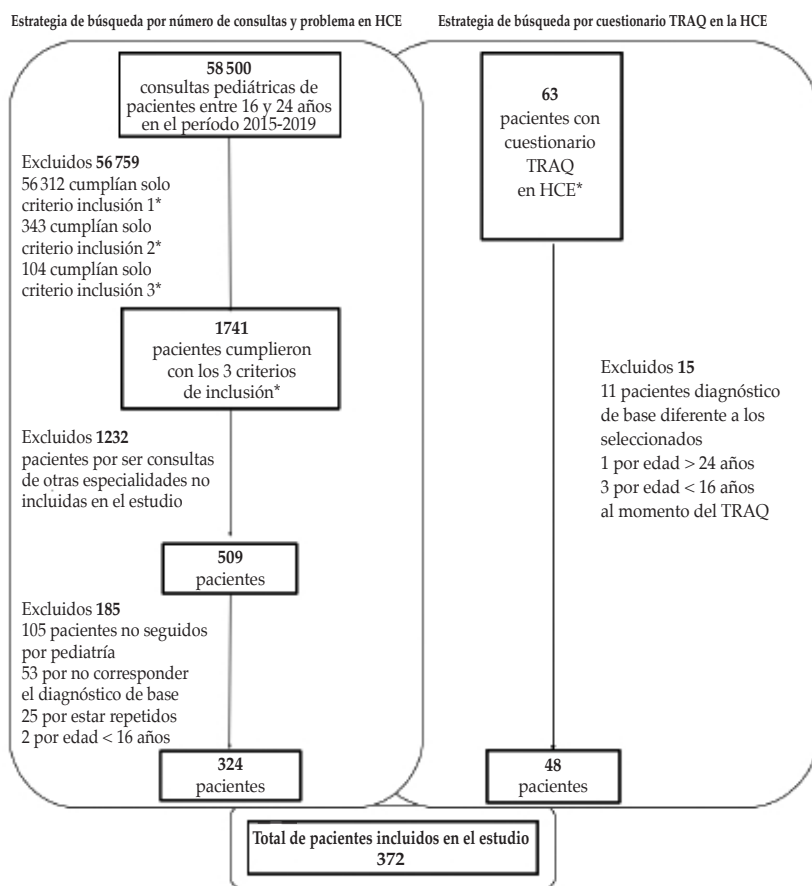
de adultos, número de profesionales que visitó hasta la atención con el médico de referencia, adherencia al tratamiento y transición exitosa.

Análisis estadístico

Las variables numéricas se presentan como media y desviación estándar (DE). Las variables categóricas se presentan como porcentajes con su frecuencia absoluta. Se presentan las tasas como porcentaje con su intervalo de confianza del 95 %. Se evaluó la asociación con la prueba *t* para las variables cuantitativas y con la prueba de chi-cuadrado o de Fisher para las variables categóricas. Se consideró estadísticamente significativa una *p* con valor inferior a 0,05. Se utilizó el *software* STATA versión 13.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires. Número de protocolo 5499.

FIGURA 1. Flujograma de pacientes pediátricos con enfermedades crónicas



HCE: historia clínica electrónica.

RESULTADOS

Participantes

Se incluyeron 372 pacientes que cumplieron los criterios de selección en el período de estudio. En la *Figura 1* se muestra el flujograma de selección de pacientes.

Las tres especialidades de atención más frecuentes fueron clínica de mielomeningocele 42,5 % (158), equipo de trasplante renal 29 % (109) y equipo de trasplante hepático 13 % (48). Las enfermedades crónicas más frecuentes fueron mielomeningocele 43 % (161), trasplante renal 28 % (106) y trasplante hepático 13 % (48). En la *Tabla 1* se muestran las características de los pacientes con enfermedades crónicas según hayan participado o no del proceso de transición de la atención pediátrica a la del adulto.

Proceso de transición

El 37 % (138) (IC95 % 32-42) de los pacientes había participado del proceso de transición. La media de seguimiento por pediatría hasta el inicio de la transición fue de 9 años (DE 5). La media de edad de comienzo de la transición fue a los 19 años (DE 2,3) y la media de edad de finalización de la transición fue a los 21 años (DE 2,5).

El 64 % (88/138) de los pacientes tenía registro del problema "Transición de pediatría a adultos" en la HCE. El 90 % (124/138) de los pacientes tenía registro del proceso de transición en las evoluciones médicas de la HCE.

La estrategia de transición más frecuente fue clínica conjunta en el 96 % (132/138) de los pacientes. En la *Tabla 2* se muestran las características de los pacientes en edad de participar de un proceso de transición.

Cuestionario TRAQ

El 44 % de los pacientes que participaban del proceso de transición (61/138) tenían cargado el cuestionario TRAQ en la HCE. La mediana del TRAQ ordinal fue de 4 (entre 3 y 4); de estos, el 32 % (20/61) tenía realizada la consulta a adultos. Al comparar por grupo de consulta a adultos, la mediana de TRAQ ordinal fue del 4 versus 3,6 para los que realizaron consulta a adultos y los que no (p 0,11). Estos datos se tomaron del último TRAQ realizado.

La mediana de TRAQ ordinal por especialidad fue "metabolismo 4,5; equipo de trasplante renal 4 (entre 3,7 y 4,2); endocrinología 4 (entre 3,6 y 4); clínica de mielomeningocele 3,65 (entre 3 y 4); reumatología 3,4 (entre 3 y 4)".

Transición exitosa

El total de pacientes que completaron el proceso de transición y consultaron a adultos fue el 38 % (52) (IC95 % 30-46).

Un 32,7 % (17/52) (IC95 % 20-47) de la muestra cumplió con los 4 criterios de transición exitosa, un 53,8 % (28/52) (IC95 % 40-68) cumplió con 3 criterios, un 11,5 % (6/52) (IC95 % 4-23) cumplió 2 criterios y un 2 % (1/52) (IC95 % 1-10) cumplió con solo 1 criterio.

La media de tiempo a la primera consulta en adultos fue de 6 meses (8,5); la tasa de permanencia en adultos fue del 87 % (47); no hubo consultas a guardia de adultos no pertinentes y la media de número de profesionales que consultó antes de llegar al médico de referencia fue de 1 (0,67).

DISCUSIÓN

La tasa de transición formal fue del 37 % de los pacientes, del rango etario en el período

TABLA 1. Características basales de los pacientes con enfermedades crónicas y del ámbito de atención por grupos de transición

	Total n = 372		Sin transición n = 234		Con transición n = 138	
	%	n	%	n	%	n
Mujeres	56	(209)	54	(127)	59	(82)
Especialidad de atención						
Clínica de mielomeningocele	42,5	(158)	57	(134)	17	(24)
Equipo de trasplante renal	29	(109)	29,5	(69)	29	(40)
Equipo de trasplante hepático	13	(48)	12,5	(29)	14	(19)
Endocrinología	9,5	(35)	0,5	(1)	24,5	(34)
Reumatología	5	(19)	0	(0)	14	(19)
Metabolismo	1	(3)	0,5	(1)	1,5	(2)

estudiado. Si bien es baja, nos permitió conocer la situación de la cual partimos para trabajar en la mayor difusión e implementación del proceso de transición y su registro en la historia clínica electrónica. Es conocida la dificultad para lograr la implementación y la evaluación del impacto de diferentes programas de transición en el mundo, como lo describe una revisión sistemática publicada en 2014.⁶

Al evaluar los registros del proceso de

transición en las historias clínicas, encontramos una alta tasa de descripción del proceso en el cuerpo de la evolución en la historia clínica con menor registro de la carga del proceso como problema "Transición de pediatría a adultos". Cabe mencionar que, en un estudio realizado en el Hospital Garrahan de Buenos Aires, se observó que la implementación del proceso de transición se realizaba en el 84 % de los casos con un acuerdo informal con otra institución, el 49 % tenía alguna

TABLA 2. Características del proceso de transición

	Total n = 372		Sin transición n = 234		Con transición n = 138		p
Media de años de seguimiento en pediatría por especialidad (DE)							
Endocrinología	7	-	5	-	7,1	(3,7)	
Reumatología	7	(3)	-	-	7	(3)	
Equipo de trasplante renal	8	(4,1)	7,3	(3,8)	9,3	(4,4)	
Clínica de mielomeningocele	9,8	(4,9)	9,5	(4,9)	11,1	(4,9)	0,15
Metabolismo	11	-	12	-	10,5	(6,4)	
Equipo de trasplante hepático	11,6	(7,2)	12	(7,2)	11	(7,3)	0,01
Estrategia de transición, % (n)							
Clínica conjunta					95,7 %	(132)	
Consultas diferidas pediatría-adultos					3,6 %	(5)	
Médico pediatra trabaja con adulto					0,7 %	(1)	
Media de edad de inicio de transición por especialidad, años (DE)							
Endocrinología					18,8	(1,7)	
Reumatología					17	(1,2)	
Equipo de trasplante renal					20,7	(2,4)	
Clínica de mielomeningocele					19,7	(1,8)	
Metabolismo					17,5	(0,7)	
Equipo de trasplante hepático					17,5	(1,5)	
Adherencia al tratamiento, % (n)	89 %	(331)	88 %	(206)	91 %	(125)	0,45
Consultó a adultos, % (n)	32 %	(120)	28 %	(66)	39 %	(54)	0,02
Media de edad de finalización por especialidad, años (DE)							
Endocrinología					19,6	(1,6)	
Reumatología					18	(0,5)	
Equipo de trasplante renal					22	(2,4)	
Clínica de mielomeningocele					20,7	(1,7)	
Metabolismo					18	(0)	
Equipo de trasplante hepático					.*	-	
Edad a la primera consulta en adultos, años (DE)			21	(2,5)			
Consultas a adultos (DE)	9,9	(12,7)	11	(12,5)	8,5	(12,9)	0,28
Permanencia en adultos, % (n)	87 %	(104)	86 %	(57)	87 %	(47)	0,9
Consultas a la guardia de adultos no pertinentes, % (n)	1 %	(0,8)	1,5 %	(1)	0 %	(0)	0,36
Número de profesionales (DE)	0,9	(1)	1,1	(1,2)	1	(0,7)	0,02

*Ninguno de los pacientes con trasplante hepático finalizó la transición, teniendo al momento del estudio una media de edad de 19 años (DE 2).

DE: desviación estándar.

manera de atención conjunta o paralela, y solo el 20 % utilizaba un plan de transición formal.⁷

La edad promedio de inicio del proceso de transición fue de 19 años con promedio de edad de finalización a los 21 años. Esto nos demuestra que debemos iniciar el proceso antes, si comparamos nuestros resultados con las recomendaciones NICE,⁸ aunque la edad de finalización promedio no está tan alejada a la sugerida en las publicaciones. Las recomendaciones de la literatura anglosajona sugieren iniciar el proceso de transición entre los 13 y 14 años. No obstante, aclaran que la planificación tendrá que estar acorde con el desarrollo, las capacidades y requerimientos de cada individuo.

El equipo de trasplante renal finalizó la transición más tarde. Los pacientes con enfermedades reumatológicas y de metabolismo finalizaron el proceso a los 18 años.

Todas las especialidades incluidas en el estudio tuvieron un seguimiento promedio de 7 a 11 años, tanto en los pacientes que hicieron la transición como en los que no la hicieron. Es importante considerar la edad de inicio de la enfermedad crónica porque, si ocurre durante la adolescencia media, se deberá establecer un vínculo de confianza y una alianza terapéutica, y lograr la estabilidad de la enfermedad para poder iniciar el proceso de transición.

En cuanto a la estrategia de atención durante el proceso de transición, la forma de atención conjunta (subespecialista pediátrico-subespecialista de adultos) fue la más observada en reumatología, endocrinología y nefrología. Este resultado concuerda con la perspectiva de los pacientes al ser interrogados acerca de la forma de atención que prefieren (clínica de atención conjunta, orientada al paciente).⁹ La derivación a un profesional acordado fue la más usada en hepatología. Metabolismo sigue con la misma profesional pediátrica en adultos y clínica de mielomeningocele superpone distintas estrategias según las necesidades del paciente.

Con respecto al proceso de preparación, los pacientes que presentaban el TRAQ en la historia clínica como herramienta para evaluar autonomía y conocimiento de la enfermedad fueron el 44 %, casi la mitad de los pacientes. De los pacientes con un puntaje de 4, un tercio ya había realizado la consulta en adultos. Los de menor puntaje fueron pacientes con mielomeningocele, grupo que presenta mayor grado de discapacidad y más complejidad en su atención. Sin embargo, también

los pacientes con enfermedades reumáticas presentaron valores más bajos que la media, resultado difícil de interpretar, que nos indica que el cuestionario TRAQ es una herramienta útil para evaluar preparación, pero no debe ser la única.¹⁰

Al comparar los pacientes que realizaron el proceso de transición (n = 138) con los que no lo hicieron (n = 234) por especialidad, reumatología tuvo una tasa del 100 % de transición; le siguieron endocrinología, metabolismo, trasplante hepático, trasplante renal y los pacientes con mielomeningocele.

Las limitaciones principales de este estudio fueron, en primer lugar, que se trató de un estudio retrospectivo, sin embargo, se maximizó la posibilidad de recuperar información a través de la revisión exhaustiva y estandarizada de la historia clínica, y cuando fue necesario se contactó a los médicos tratantes. En segundo lugar, la definición de transición exitosa que se utilizó es una construcción que aún no está validada, es una forma de aproximarse a los posibles indicadores de éxito del proceso, y no debe ser utilizada para evaluar el éxito completo de un programa.¹¹

Creemos que los resultados van a ser escalables para mejorar a nivel local, difundir la propuesta y tener efecto halo a todas las áreas del hospital que se encargan del cuidado de pacientes jóvenes, así como también a otros hospitales de similares características.

CONCLUSIONES

La continuidad del cuidado durante la transición es un proceso que llevó casi dos años y en más de un tercio de los pacientes se realizó en forma exitosa. ■

Agradecimientos

Claudia Raddavero, Guillermo Alonso, Soledad Kleppe por permitirnos la inclusión de sus pacientes al estudio.

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group, et al. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics*. 2011;128(1):182-200.
2. Reiss J, Gibson R. Health Care Transition: Destinations Unknown. *Pediatrics*. 2002; 110(6 Pt2):1307-14.
3. Miller AR, Condin CJ, McKellin WH, Shaw N, et al. Continuity of care for children with complex chronic health conditions: parents' perspectives. *BMC Health Serv Res*. 2009; 9:242.

4. White P. Transition: a future promise for children and adolescents with special health care needs and disabilities. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002; 28(3):687-703.
5. De Cunto C, Eymann A, Britos M, González F, et al. Adaptación transcultural del cuestionario de transición a la atención médica del adulto al castellano argentino. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(2):181-7.
6. Prior M, McManus M, White P, Davidson L. Measuring the "triple aim" in transition care: a systematic review. *Pediatrics*. 2014; 134(6):e1648-61.
7. González F, Rodríguez Celin M, Roizen M, Mato R, et al. Estado de situación del proceso de transición - transferencia de adolescentes con enfermedades crónicas en un hospital pediátrico de referencia nacional en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(6):562-9.
8. NICE. Transition from children's to adult's services for young people using health or social care. 2016. [Acceso: 21 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng43>
9. Howland S, Fischer K. Looking through the patient lens- Improving best practice for young people with juvenile idiopathic arthritis transitioning into adult care. *Springerplus*. 2015; 4:111.
10. Moynihan M, Saewyc EM, Whitehouse SR, Paone MC, MchPerson G. 105. Evaluation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ) in a younger adolescent population [abstract]. *J Adolesc Health*. 2013; 52(2):S71-2.
11. Suris JC, Akre C. Key elements for, and Indicators of, a successful transition: an International Delphi Study. *J Adolesc Health*. 2015; 56(6):612-8.

Artículos seleccionados

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

Arch Dis Child. 2022 Apr 25:archdischild-2021-323308.

Edad gestacional y riesgo de discapacidad intelectual: estudio de cohorte de base poblacional (Yin W, et al. *Gestational age and risk of intellectual disability: a population-based cohort study*)

Comentario: Estela Rodríguez. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

JAMA Netw Open. 2022 May 2;5(5):e2211692.

Admisiones de niños y adolescentes con autoagresiones en cuidados intensivos durante el brote de SARS-CoV-2 en Australia (Corrigan C, et al. *Admissions of Children and adolescents with deliberate self-harm to intensive care during the SARS-CoV-2 outbreak in Australia*)

Comentario: Miguel Javier Indart De Arza. Vicepresidente 1° de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Experience with the transition process of adolescents with chronic diseases from pediatric to adult care in a general hospital

Sara Vainman^a , María M. Heller False Speiser^a , María L. Posadas Martínez^a ,
Lucía Pérez^a , María A. Aguirre^a , María C. Cortines Lapalma^a ,
María C. Sánchez^a , Valeria Mulli^a , Carmen L. De Cunto^a 

ABSTRACT

Introduction. The continuity of care from pediatrics to adult medicine is key to optimal health care.

Objective. To describe the experience of the transition process of adolescent patients with chronic diseases from pediatric to adult care in a general hospital.

Population and methods. Cross-sectional study of patients aged 16–24 years with a history of liver transplantation, kidney transplantation, endocrine, metabolic, rheumatic diseases, and myelomeningocele seen at a tertiary care teaching general hospital between 2015 and 2019 during the transition process. The process of health care and transition success were assessed. The Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ) was used.

Results. A total of 372 patients were included. The myelomeningocele clinic, the kidney transplant and the liver transplant teams were the most common specialties. Thirty-seven percent of participants were involved in the transition process. The mean duration of follow-up by pediatrics until transition initiation was 9 years. The mean age at the beginning of transition was 19 years, and the mean age at the end, 21 years. The joint clinic transition strategy was the most frequent, used in 96% of cases.

The median value of the ordinal TRAQ was 4; of these, 32% had already seen adult care physicians. A successful transition was achieved by 32.7%.

Conclusions. The continuity of care during transition is a process that took almost 2 years; more than one third of the patients had a successful transition.

Key words: transition to adult care, adolescence, chronic disease, adult.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.398>

To cite: Vainman S, Heller False Speiser MM, Posadas Martínez ML, Pérez L, et al. Experience with the transition process of adolescents with chronic diseases from pediatric to adult care in a general hospital. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):398-404.

INTRODUCTION

Optimal health care is achieved when each individual throughout their life receives appropriate medical care. A key element is the continuity of that care at different stages of development and, in particular, when going into adult care.

This is applicable to all individuals, both healthy and chronically ill. The goal of a planned health care transition is to maximize the functional potential and well-being of youth with or without special health care requirements.

According to a report by the United States Department of Health from October 2008, 90% of children and adolescents with chronic conditions requiring special care reach adulthood. Such change in the survival of patients with complex diseases, who were previously cared for only in the pediatric setting, presents a different health care picture.^{1,2}

In the face of this reality, a gap has been observed in the continuity of health care for these young people with special needs when they must transition to the adult health care system.³

The transition should be progressive; it is not an event, but a planned process over time for the detection of educational, medical, and health care resources of adult services. The coordination of the treating services (pediatric and adult) is critical for the patient to learn to function independently as an adult in society.⁴

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

E-mail address:
Carmen L. De Cunto:
carmen.decunto@hospitalitaliano.org.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 12-17-2021
Accepted: 3-18-2022

The general picture in Argentina is very disparate: from pediatric hospitals that stop treating children from the age of 14 and others that do so until the age of 18, to general hospitals that have the possibility of accompanying these patients throughout their lives.

Hospital Italiano is a general, tertiary care hospital and an ideal setting –in theory– to implement a transition program that involves an interdisciplinary team of health care providers who can take care of this important group of adolescent patients who are transitioning to adulthood and ensure their continuity of care. Since 2012, we have been working on the transition process through multidisciplinary meetings with pediatrics, adult clinic, nursing, and administrative staff and monthly grand rounds and gatherings to discuss the strategies proposed by each specialty.

OBJECTIVES

General objective

To describe the experience with the transition process of adolescent and youth patients with chronic diseases from pediatric to adult care in a general hospital.

Specific objectives

1. To describe the characteristics of adolescent and youth patients with chronic diseases who are going through transition in health care.
2. To assess their readiness to move to adult care using a validated and cross-culturally adapted questionnaire called Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ).
3. To estimate the rate of successful transition.

POPULATION AND METHODS

This was a descriptive, retrospective, cross-sectional study in patients aged 16–24 years with a history of liver transplantation, kidney transplantation, endocrine, metabolic, and rheumatic diseases, and myelomeningocele seen in the 2015–2019 period. The patients who met the following criteria were included: 1) had at least 3 pediatric outpatient consultations; 2) had recorded any of the following problems in the electronic medical record (EMR): transition from pediatric to adult care, myelomeningocele, liver transplantation, kidney transplantation; 3) had at least 2 consultations with pediatric rheumatology, pediatric metabolism, pediatric endocrinology, pediatric liver transplantation, pediatric kidney transplantation, myelomeningocele or joint clinic

transition.

The specialties mentioned above were selected as a pilot test in a group of patients with varying degrees of complexity. The patients whose EMR included the TRAQ were also included, even if they did not meet the above mentioned criteria. The questionnaire was administered to patients who were 16 years and older during the consultation and across different moments of the transition process.

Definitions

The transition process is divided into 3 stages: preparation, planning, and implementation, based on the Got Transition® model.¹

The TRAQ is a tool that is recorded in the EMR and is used to assess transition readiness in our hospital patients. It has been validated locally and adapted to Spanish,⁵ and assesses certain patient skills to determine their level of readiness for transition to the adult health care system. The TRAQ is targeted at patients aged 14 to 26, and is made up of 20 items divided into 5 domains: Managing Medications, Appointment Keeping, Tracking Health Issues, Talking with Providers, and Managing Daily Activities. Each item has 5 response options which are scored 1 to 5: 1 is equivalent to a minimum autonomy level and 5, to a maximum autonomy level.

The joint clinic transition strategy involves providing care to patients in the same office by both pediatric and adult care specialists.

Treatment adherence was defined based on the recording of continuity of treatment in the medical records.

Successful transition was defined if the following 4 criteria were met: the time to the first consultation with adult care was ≤ 6 months, there were no unsuitable consultations with the emergency service, there was adherence to treatment, and patients remained in the adult care area (2 or more consultations).

Data collection

Data were collected through a request made to the Research Information Management Area for the list of patients with sentinel chronic diseases along with administrative data. Medical records were reviewed in a standardized manner to validate data of interest: age at the beginning of the preparation for transition from pediatric care, age at the time of first consultation with the adult care team, consultations with pediatric and adult care specialists, transition strategy,

TRAQ questionnaire score, time from transition initiation to the first consultation with adult care physicians, continuity with the adult care team, number of health care providers consulted until seeing the physician of referral, treatment adherence, and successful transition.

Statistical analysis

Numerical variables were expressed as mean and standard deviation (SD), whereas categorical variables were indicated as percentage and absolute frequency. Rates are described as percentage and its corresponding 95% confidence interval (CI). The t test was used to assess the association of quantitative variables and the χ^2 test or Fisher’s test, for categorical variables. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant. The STATA software, version 13, was used.

The study was approved by the Research Protocol Ethics Committee of Hospital Italiano de Buenos Aires under protocol no. 5499.

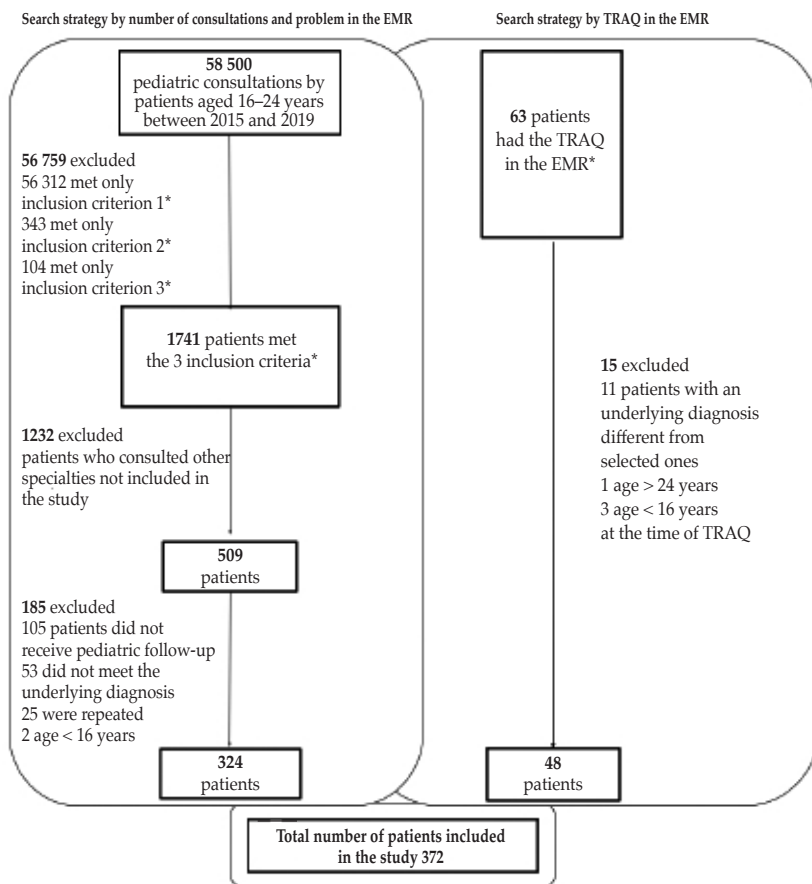
RESULTS

Participants

A total of 372 patients who met the selection criteria during the study period were included. *Figure 1* shows the patient selection flowchart.

The 3 most frequent specialties were myelomeningocele clinic in 42.5% (158), kidney transplant team in 29% (109), and liver transplant team in 13% (48). The 3 most frequent chronic diseases were myelomeningocele in 43% (161), kidney transplant in 28% (106), and liver transplant in 13% (48). *Table 1* shows the characteristics of patients with chronic diseases according to whether or not they participated in the transition process from pediatric to adult care.

FIGURE 1. Flow chart of pediatric patients with chronic diseases



EMR: electronic medical record.

Transition process

In total, 37% (138) (95% CI: 32–42) of the patients had participated in the transition process. The mean follow-up by pediatrics until transition initiation was 9 years (SD: 5). The mean age at the beginning of transition was 19 years (SD: 2.3) and the mean age at the end of transition was 21 years (SD: 2.5).

In 64% (88/138) of the EMRs, the problem “Transition from pediatric to adult care” had been recorded. In 90% (124/138) of the cases, the transition process was recorded in the medical notes of the EMR.

The most frequent transition strategy was the joint clinic transition in 96% (132/138) of the patients. Table 2 shows the characteristics of the patients who were old enough to participate in the transition process.

TRAQ

The TRAQ was included in 44% (61/138) of the EMRs of patients involved in the transition process. The median value of the ordinal TRAQ was 4 (between 3 and 4); of these, 32% (20/61) had consulted an adult care physician. The comparison by group of adult care consultation showed that the median value of the ordinal TRAQ was 4 for those who consulted adult care physicians versus 3.6 for those who did not ($p = 0.11$). These data were obtained from the latest TRAQ administered.

The median ordinal TRAQ value by specialty was 4.5 for metabolism, 4 (between 3.7 and 4.2) for kidney transplant team, 4 (between 3.6 and 4) for endocrinology, 3.65 (between 3 and 4) for myelomeningocele clinic, 3.4 (between 3 and 4) for rheumatology.

Successful transition

In total, 38% (52) of patients (95% CI: 30–46) completed the transition process and consulted adult care physicians.

In our sample, 32.7% (17/52) (95% CI: 20–47) met the 4 criteria for successful transition, 53.8% (28/52) (95% CI: 40–68) met 3 criteria, 11.5% (6/52) (95% CI: 4–23) met 2 criteria, and 2% (1/52) (95% CI: 1–10) met only 1 criterion.

The mean time to the first consultation with adult care physicians was 6 months (8.5); the rate of continuity with the adult care team was 87% (47); there were no unsuitable consultations with the adult care emergency service; and the mean number of health care providers consulted before seeing the physician of referral was 1 (0.67).

DISCUSSION

The formal transition rate was 37% of the patients in the age range for the study period. Although it is a low rate, it has helped us to establish our starting position in order to work on the greater dissemination and implementation of the transition process and its recording in the EMR. The difficulty in achieving implementation and assessing the impact of different transition programs around the world is well known, as described in a systematic review published in 2014.⁶

When assessing transition process notes in the medical records, we found a high rate of description of the process in the text referring to the course of disease in the medical record, with a lower recognition of the burden of the problem “Transition from pediatric to adult care.” It is worth mentioning that, in a study conducted at Hospital Garrahan in Buenos Aires, it was

TABLE 1. Baseline characteristics of patients with chronic diseases and of the care setting by transition group

	Total n = 372		Without transition n = 234		With transition n = 138	
	%	n	%	n	%	n
Females	56	(209)	54	(127)	59	(82)
Specialty						
Myelomeningocele clinic	42.5	(158)	57	(134)	17	(24)
Kidney transplant team	29	(109)	29.5	(69)	29	(40)
Liver transplant team	13	(48)	12.5	(29)	14	(19)
Endocrinology	9.5	(35)	0.5	(1)	24.5	(34)
Rheumatology	5	(19)	0	(0)	14	(19)
Metabolism	1	(3)	0.5	(1)	1.5	(2)

observed that the implementation of the transition process was carried out in 84% of the cases via an informal agreement with another facility, 49% received some form of joint or parallel care, and only 20% had a formal transition plan.⁷

The average age at the beginning of the transition process was 19 years and the average age at the end was 21 years. This demonstrates that we should start the process earlier, if we compare our results with the

NICE recommendations,⁸ although the average age at the end of transition is not so far from that suggested in the bibliography. According to the recommendations in the Anglo-Saxon bibliography, the transition process should start between 13 and 14 years old. However, they clarify that planning should be in accordance with the development, capabilities, and requirements of each individual.

The kidney transplant team completed the

TABLE 2. Characteristics of the transition process

	Total n = 372		Without transition n = 234		With transition n = 138		p
Mean duration (years) of pediatric follow-up by specialty (SD)							
Endocrinology	7	-	5	-	7.1	(3.7)	
Rheumatology	7	(3)	-	-	7	(3)	
Kidney transplant team	8	(4.1)	7.3	(3.8)	9.3	(4.4)	
Myelomeningocele clinic	9.8	(4.9)	9.5	(4.9)	11.1	(4.9)	0.15
Metabolism	11	-	12	-	10.5	(6.4)	
Liver transplant team	11.6	(7.2)	12	(7.2)	11	(7.3)	0.01
Transition strategy,% (n)							
Joint clinic care					95.7%	(132)	
Deferred pediatric-adult care consultations					3.6%	(5)	
Pediatric physician working with an adult care physician					0.7%	(1)	
Mean age at initiation of transition by specialty, years (SD)							
Endocrinology					18.8	(1.7)	
Rheumatology					17	(1.2)	
Kidney transplant team					20.7	(2.4)	
Myelomeningocele clinic					19.7	(1.8)	
Metabolism					17.5	(0.7)	
Liver transplant team					17.5	(1.5)	
Treatment adherence, % (n)	89%	(331)	88%	(206)	91%	(125)	0.45
Consulted adult care physicians, % (n)	32%	(120)	28%	(66)	39%	(54)	0.02
Mean age at end of transition by specialty, years (SD)							
Endocrinology					19.6	(1.6)	
Rheumatology					18	(0.5)	
Kidney transplant team					22	(2.4)	
Myelomeningocele clinic					20.7	(1.7)	
Metabolism					18	(0)	
Liver transplant team					-*	-	
Age at first consultation with adult care, years (SD)				21	(2.5)		
Consultations with adult care physicians (SD)	9.9	(12.7)	11	(12.5)	8.5	(12.9)	0.28
Continuity in adult care, % (n)	87%	(104)	86%	(57)	87%	(47)	0.9
Unsuitable consultations with adult care emergency services, % (n)	1%	(0.8)	1.5%	(1)	0%	(0)	0.36
Number of health care providers (SD)	0.9	(1)	1.1	(1.2)	1	(0.7)	0.02

*No patient with liver transplantation completed the transition; at the time of the study, their mean age was 19 years (SD: 2). SD: standard deviation.

transition later. Patients with rheumatic and metabolic diseases completed the process at 18 years old.

All the specialties included in the study had an average follow-up of 7 to 11 years, both for patients who made the transition and those who did not. It is important to consider the age of chronic disease onset because, if it occurs during middle adolescence, a bond of trust and a therapeutic alliance must be established, and, before starting the transition process, stability of the disease must be achieved.

Regarding the strategy of care during the transition process, the joint care transition (pediatric sub-specialist and adult sub-specialist) was the most frequent in the rheumatology, endocrinology, and nephrology areas. This result is consistent with the patients' perspective when asked about their preferred form of care (patient-oriented, joint clinic).⁹ Referral to an agreed-upon health care provider was most common in the hepatology area. In the metabolism specialty, patients continue with the same pediatric physician for adult care, whereas the myelomeningocele clinic has overlapping strategies according to the patients' needs.

Regarding the preparation process, the TRAQ was included in the medical record as a tool to assess autonomy and knowledge of the disease in 44% of the cases, i.e., almost half of the patients. Among those with a score of 4, one third had already had an adult care consultation. Those with lower scores were patients with myelomeningocele, a group with a greater degree of disability and who require more complex care. However, patients with rheumatic diseases also had values below the mean, a result that is difficult to interpret, which indicates that the TRAQ is a useful tool for assessing readiness, but it should not be the only one.¹⁰

When comparing patients who completed the transition (n = 138) and those who did not (n = 234) by specialty, rheumatology had a 100% transition rate, followed by endocrinology, metabolism, liver transplantation, kidney transplantation, and myelomeningocele.

The main limitations of this study were, firstly, that it was a retrospective study; however, the possibility of recovering information was maximized through the comprehensive and standardized review of the medical record, and when necessary, treating physicians were contacted. Secondly, the definition of successful transition that was used is a construct that has not

yet been validated; it is a way of approximating potential indicators of process success, and should not be used to evaluate the complete success of a program.¹¹

We believe that the results will be scalable to make local improvements, disseminate the proposal, and have a halo effect to all areas of the hospital that are responsible for the care of young patients, as well as other hospitals with similar characteristics.

CONCLUSIONS

The continuity of care during transition is a process that took almost 2 years; more than one third of the patients had a successful transition. ■

Acknowledgments

We would like to thank Claudia Raddavero, Guillermo Alonso, and Soledad Kleppe for allowing us to include their patients in this study.

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group, et al. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics*. 2011; 128(1):182-200.
2. Reiss J, Gibson R. Health Care Transition: Destinations Unknown. *Pediatrics*. 2002; 110(6 Pt2):1307-14.
3. Miller AR, Condin CJ, McKellin WH, Shaw N, et al. Continuity of care for children with complex chronic health conditions: parents' perspectives. *BMC Health Serv Res*. 2009; 9:242.
4. White P. Transition: a future promise for children and adolescents with special health care needs and disabilities. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002; 28(3):687-703.
5. De Cunto C, Eymann A, Britos M, González F, et al. Adaptación transcultural del cuestionario de transición a la atención médica del adulto al castellano argentino. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(2):181-7.
6. Prior M, McManus M, White P, Davidson L. Measuring the "triple aim" in transition care: a systematic review. *Pediatrics*. 2014; 134(6):e1648-61.
7. González F, Rodríguez Celin M, Roizen M, Mato R, et al. Estado de situación del proceso de transición-transferencia de adolescentes con enfermedades crónicas en un hospital pediátrico de referencia nacional en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(6):562-9.
8. NICE. Transition from children's to adults' services for young people using health or social care. 2016. [Accessed on: March 21st, 2022]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng43>
9. Howland S, Fischer K. Looking through the patient lens - Improving best practice for young people with juvenile idiopathic arthritis transitioning into adult care. *Springerplus*. 2015; 4:111.
10. Moynihan M, Saewyc EM, Whitehouse SR, Paone MC, MchPerson G. 105. Evaluation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ) in a younger adolescent

population [abstract]. *J Adolesc Health*. 2013; 52(2):S71-2.
11. Suris JC, Akre C. Key elements for, and Indicators of, a

successful transition: an International Delphi Study. *J Adolesc Health*. 2015; 56(6):612-8.

Sobrecrecimiento lateral aislado - caracterización auxológica y clínico-radiológica de una cohorte de 76 casos de un único centro

*Isolated lateralized overgrowth: clinical, radiological, and
auxological characteristics of a single-site cohort of 76 cases*

María J. Romaris^a , Silvia Caino^a , Paula Adamo^a, Virginia Fano^a 

RESUMEN

Introducción. El sobrecrecimiento lateral aislado (SLA), antes denominado hemihiperplasia/hemihipertrofia, se refiere al sobrecrecimiento corporal lateral en ausencia de un patrón reconocible de malformaciones o síndromes genéticos.

El objetivo fue analizar el crecimiento y las características clínico-radiológicas de pacientes con SLA en seguimiento en un hospital de tercer nivel en Argentina entre 1993 y 2020.

Población y métodos. Estudio retrospectivo, observacional, de una cohorte de pacientes con SLA.

Resultados. Se incluyeron 76 casos, 41 varones. Mediana de años de seguimiento: 5,85 (rango intercuartílico [RIC] 2,60-10,96), máximo 15,76 años. Cuarenta y ocho de 76 pacientes presentaron sobrecrecimiento en más de un segmento corporal (SLA complejo). El puntaje Z promedio de peso al nacer de niñas de término con SLA complejo fue +0,51 (desviación estándar [DE] 0,91) (p 0,022). El crecimiento en estatura de la mayoría de los niños se ubicó entre los centilos 50 y 97 de la población de referencia. La mediana de asimetría de longitud de miembros inferiores fue 1,5 cm (RIC 1,01-2,2) en pacientes con tratamiento médico y 3,70 cm (RIC 2,95-3,98 cm) en aquellos que requirieron epifisiodesis. El 75 % mostró una progresión de la asimetría menor o igual a 2 cm.

Ocho casos presentaron asimetría renal mayor o igual a 1 cm; 2 casos presentaron nefroblastoma: edad promedio al diagnóstico 0,75 años.

Conclusiones. El crecimiento prenatal de niños con SLA es normal, excepto en niñas con SLA complejo en quienes tiende a estar aumentado. La estatura promedio se ubica en centilos altos con crecimiento normal. Se recomienda realizar cribado de tumores embrionarios en este grupo de niños.

Palabras clave: hemihiperplasia aislada, extremidades, neoplasias de células germinales y embrionarias, tumor de Wilms.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.405>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.405>

a. Servicio de Crecimiento y Desarrollo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
María J. Romaris:
romarismariajose@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 18-11-2021
Aceptado: 4-4-2022

INTRODUCCIÓN

Recientemente se propuso la nomenclatura de sobrecrecimiento corporal asimétrico lateral (SCAL) al aumento en longitud y/o circunferencia parcial o total de un lado del cuerpo comparado con su contralateral¹ para referirse a la entidad previamente conocida como hemihiperplasia/hemihipertrofia. El sobrecrecimiento lateral aislado (SLA) se refiere al SCAL sin un patrón reconocible de malformaciones mayores o menores, displasias o variantes morfológicas.¹ El diagnóstico requiere excluir síndromes genéticos que asocien sobrecrecimiento lateral, como Beckwith-Wiedemann, Proteus, espectro PROS (sobrecrecimiento asociado a mutaciones del gen *PIK3CA*), hemihiperplasia lipomatosis múltiple. Aproximadamente el 30% de los pacientes con SLA presentan defectos en la metilación de *H19* y/o *KCNQ1OT1*.^{2,3} La prevalencia observada del SLA es de 1:86 000,⁴ aunque recientemente se describió 1:3000⁵ en adolescentes sanos.

Se ha descrito riesgo aumentado de desarrollar tumores embrionarios,⁶ como nefroblastoma y hepatoblastoma, con una incidencia reportada por Hoyme y col., del 5,9%.⁷ Por ello, se recomienda realizar cribado de tumores embrionarios con ecografías abdominales periódicas hasta los 7-8 años.⁸

En nuestro conocimiento, la historia natural de esta condición proviene de casos aislados o pequeñas series de casos⁹⁻¹¹ y no encontramos trabajos sobre crecimiento de estos

Cómo citar: Romaris MJ, Caino S, Adamo P, Fano V. Sobrecrecimiento lateral aislado - caracterización auxológica y clínico-radiológica de una cohorte de 76 casos de un único centro. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):405-414.

pacientes a nivel nacional ni internacional. Por ello, el objetivo principal fue evaluar el crecimiento de estatura, tronco y miembros inferiores de una cohorte de pacientes con diagnóstico clínico de SLA en seguimiento en nuestro servicio entre 1993 y 2020 respecto a las referencias argentinas.

Los objetivos secundarios fueron analizar las características clínicas, complicaciones, tratamiento y el patrón radiológico en los niños con asimetría en longitud de miembros inferiores.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico clínico de SLA evaluados en el Servicio de Crecimiento y Desarrollo del Hospital Garrahan (Buenos Aires, Argentina) entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2020.

Se incluyeron todos los niños entre 0 y 18 años de edad con diagnóstico de SLA y con diferencia en longitud y/o perímetro de un segmento corporal, respecto al contralateral, ≥ 1 cm.¹ Se consideró SLA simple cuando comprometía un único miembro y complejo cuando comprometía al menos un miembro superior y un miembro inferior, pudiendo existir compromiso ipsilateral o cruzado.⁷

Se excluyeron casos con sobrecrecimiento asociado a síndromes genéticos, secundarios a defecto óseo congénito, sin historia clínica y/o sin datos antropométricos.

Las variables incluidas fueron las siguientes:

- Demográficas: sexo, edad, lugar de residencia.
- Auxológicas: edad gestacional, peso, longitud corporal y perímetro cefálico al nacer. Peso, estatura/longitud corporal, estatura sentada/longitud *vertex*-nalga y perímetro cefálico. Longitud y perímetro del segmento afectado y del contralateral, calculando la diferencia (en cm); estatura de ambos progenitores.

En caso de asimetría de longitud de miembros inferiores, se registraron todas las mediciones radiológicas realizadas durante el seguimiento.

El mismo observador entrenado (PA) realizó las mediciones cada 6-12 meses con técnicas antropométricas estandarizadas en el Servicio de Crecimiento y Desarrollo.¹² La estatura, longitud en decúbito supino y estatura sentada o longitud *vertex*-nalga fueron medidas utilizando instrumentos Harpenden (Crosswell, Crymych, Pembs., Reino Unido); el perímetro cefálico se midió utilizando cinta métrica inextensible. Se consideró el miembro largo para medir la longitud corporal y para la estatura se colocó un

realce en el miembro corto hasta nivelar ambas crestas ilíacas.¹² El error técnico de medición intraobservador de la medición de estatura, estatura sentada y perímetro cefálico fue 0,10 cm y 0,11 cm para la longitud corporal en decúbito supino y estatura sentada respectivamente.¹³

La medición radiológica fue realizada sobre telemetrías de miembros inferiores con error de medición de 1,1 mm siguiendo los reparos anatómicos de Sánchez.¹⁴ Se analizó la evolución temporal de la asimetría siguiendo los cinco patrones de crecimiento de Shapiro: tipo I patrón lineal-ascendente, II ascendente-desacelerado, III ascendente-plano, IV ascendente-plano-ascendente y V ascendente-plano-descendente.¹⁵

En aquellos casos con asimetría de longitud de miembros inferiores que requirieron epifisiodesis y tenían radiografías a la edad ósea adulta, se calculó el porcentaje de corrección mediante: $[(AI-AF)/AI] \times 100$, donde AI es la asimetría inicial y AF es la asimetría final.¹⁶

- Clínicas: número y localización de segmentos afectados, tratamiento quirúrgico y tumores.
- Estudios complementarios: se registraron resultados de laboratorio y estudios de imágenes (ecografías, tomografía computada y resonancia magnética). En casos con asimetría renal mayor o igual a 1 cm por ecografía, se comparó el tamaño renal con las referencias locales.¹⁷

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva utilizando frecuencia absoluta y relativa para variables categóricas, y media o mediana para las continuas según la dispersión de los datos. Como medidas de dispersión, se usaron desviación estándar (DE) o rango intercuartílico (RIC), respectivamente.

Se compararon los datos de estatura, longitud de miembros inferiores (calculada mediante: estatura - estatura sentada) y tronco (estatura sentada) con las referencias argentinas.^{18,19} Se calculó el puntaje Z (Pz) de las variables antropométricas utilizando LSM-Growth respecto a la población argentina y Pz de estatura ajustado para padres calculado como $Pz \text{ del niño} - (Pz \text{ mamá} + Pz \text{ papá}) / 2$. El peso al nacer se comparó con las referencias internacionales de la Organización Mundial de la Salud²⁰ e Intergrowth²¹ para niños de término y pretérmino respectivamente.

Se dividió la muestra en niños con SLA complejo y simple, utilizando a modo exploratorio la prueba *t* para analizar la diferencia entre las

variables auxológicas continuas. Nivel alfa 0,05. Se utilizó R 4.1.0.

Los datos fueron disociados según la ley de protección de datos personales. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del hospital.

RESULTADOS

Se revisaron 114 historias clínicas con diagnóstico de SLA. Se excluyeron 38: 30 por sobrecrecimiento asociado a síndrome genético, 7 por diferencia en longitud y/o perímetro de un miembro respecto al contralateral < 1 cm y 1 por no contar con datos auxológicos. La muestra final incluyó 76 casos: 35 niñas y 41 niños.

La mediana de edad en la primera consulta fue 1,13 años (RIC: 0,55-2,70). Cuarenta y nueve pacientes tenían 8 o más años en la última consulta. La mediana de años de seguimiento fue 5,85 (RIC: 2,60-10,96), con un máximo de 15,76 años. El 81 % de los casos procedían de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y del Gran Buenos Aires.

Veintiocho pacientes presentaron sobrecrecimiento simple, 16/28 con compromiso derecho. Cuarenta y ocho casos presentaron sobrecrecimiento complejo: 24 localizado en hemicuerpo derecho, 15 en hemicuerpo izquierdo y 9 cruzado. Se observó compromiso facial en 28 de los pacientes con sobrecrecimiento complejo (Tabla 1).

Características auxológicas

La mediana de mediciones de estatura /

longitud corporal por niño fue 7 (RIC: 4-11).

A la última consulta, por medición clínica, la mediana de diferencia de longitud de miembros inferiores fue 1,90 cm (RIC: 1,24-2,55), perímetro de muslos 2,15 cm (RIC: 0,5-6) y pantorrillas 2,0 cm (RIC: 0,5-5,1).

Cuatro de 34 niñas y 3/40 niños fueron pretérmino. El Pz promedio de peso al nacer de niñas de término con sobrecrecimiento complejo fue +0,51 (DE: 0,91) (*p*-valor 0,022). En varones, +0,45 (DE: 1,05) (*p*-valor 0,052). Una niña y un niño presentaron alto peso para la edad gestacional. El Pz promedio de longitud corporal al nacer fue -0,18 (DE 0,92) en niñas (*n* = 9) y +0,34 (DE: 1,42) en varones (*n* = 14).

La edad mediana de la última consulta fue 11,87 años (RIC 7,75-14,77) en niñas y 10,51 (RIC: 3,09-13,68) en varones; el Pz promedio de estatura fue +0,75 (DE: 1,03) en niñas y +0,27 (DE: 1,03) en varones. En la Tabla 2 se muestran los datos antropométricos por grupo etario.

En la Figura 1 se muestran las curvas de estatura de niñas y niños graficadas sobre las referencias argentinas. La curva promedio de estatura de niños y niñas se ubicó entre los centilos 50 y 97, observándose un cruce de centilos hacia arriba en los primeros 2 años de vida. Lo mismo se observó en el crecimiento del tronco y de miembros inferiores (Figura 2). Ocho casos (6 niñas) presentaron alta estatura para la población en la última consulta.

Se observó tendencia a presentar mayores Pz de las mediciones antropométricas evaluadas en

TABLA 1. Características de la muestra analizada

Sexo (M:F)	1,17:1
Lugar de procedencia n (%)	
CABA y GBA	62 (81,6 %)
Interior del país	14 (18,4 %)
Edad primera consulta (años) Mediana (RIC)	1,13 (0,55-2,70)
Años de seguimiento Mediana (RIC)	5,85 (2,60-10,96)
Sobrecrecimiento simple n (%)	
Total	28 (36,8)
Lado derecho	16 (57,1)
Lado izquierdo	12 (42,9)
Miembros superiores aislados	1 (3,6)
Miembros inferiores aislados	27 (96,4)
Sobrecrecimiento complejo n (%)	
Total	48 (63,2)
Lado derecho	24 (50)
Lado izquierdo	15 (31,3)
Cruzado	9 (18,7)

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, GBA: Gran Buenos Aires, RIC: rango intercuartílico

los casos con sobrecrecimiento complejo respecto a los simples, sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

Características clínicas

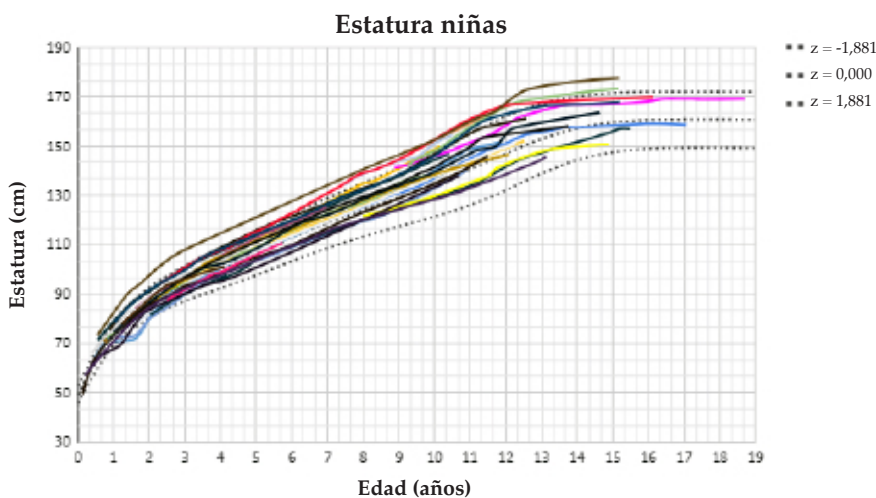
Ocho casos presentaron anomalías ecográficas: 2 dilatación pielocalicial, 1 nefrocalcinosis, 2 pelvis

TABLA 2. Puntaje Z de estatura, longitud de miembros inferiores y tronco por grupo etario y sexo

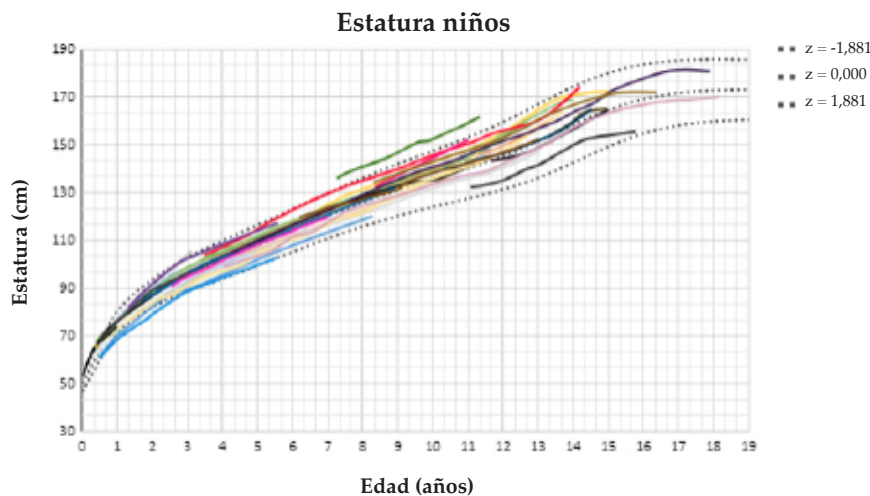
Rango etario	Puntaje Z estatura X (DE)		Puntaje Z longitud MI X (DE)		Puntaje Z tronco X (DE)	
	Niños (n = 41)	Niñas (n = 35)	Niños (n = 40)	Niñas (n = 30)	Niños (n = 38)	Niñas (n = 29)
0 - 2,0 años	-0,10 (1,06) (n = 23)	+0,18 (1,48) (n = 24)	+1,10 (1,28) (n = 22)	+2,12 (1,23) (n = 22)	+1,09 (1,20) (n = 22)	+1,22 (1,26) (n = 22)
2,01 - prepuberal	+0,40 (0,96) (n = 34)	+0,73 (1,10) (n = 37)	+0,23 (0,97) (n = 32)	+0,43 (1,09) (n = 33)	+0,27 (1,11) (n = 32)	+0,48 (0,92) (n = 34)
Última medición con pubertad	+0,72 (1,02) (n = 21)	+0,71 (1,11) (n = 24)	+0,41 (1,02) (n = 19)	+0,69 (1,05) (n = 20)	+0,38 (1,02) (n = 19)	+0,49 (1,16) (n = 20)

X: promedio aritmético, DE: desviación estándar, MI: miembros inferiores

FIGURA1. Curvas de crecimiento en estatura de niñas y niños



.....Centilos 3, 50 y 97 de la población argentina.



.....Centilos 3, 50 y 97 de la población argentina.

renal bífida sin dilatación de vía urinaria, 1 litiasis renal, 1 dilatación del colédoco y 2 nefroblastoma en el riñón izquierdo.

De los pacientes con nefroblastoma, uno fue masculino, con sobrecrecimiento complejo del hemicuerpo derecho; el diagnóstico se realizó a los 5 meses de vida mediante pesquisa ecográfica. El segundo caso fue femenino con sobrecrecimiento complejo del hemicuerpo izquierdo y el diagnóstico fue a los 10 meses de vida por hallazgo en una resonancia de columna. Ambos pacientes presentaron estadio I al momento del diagnóstico; se realizó resección completa del tumor con buena evolución posterior.

Ocho de 76 casos mostraron asimetría renal ≥ 1 cm. Cuatro fueron niñas. Seis presentaron

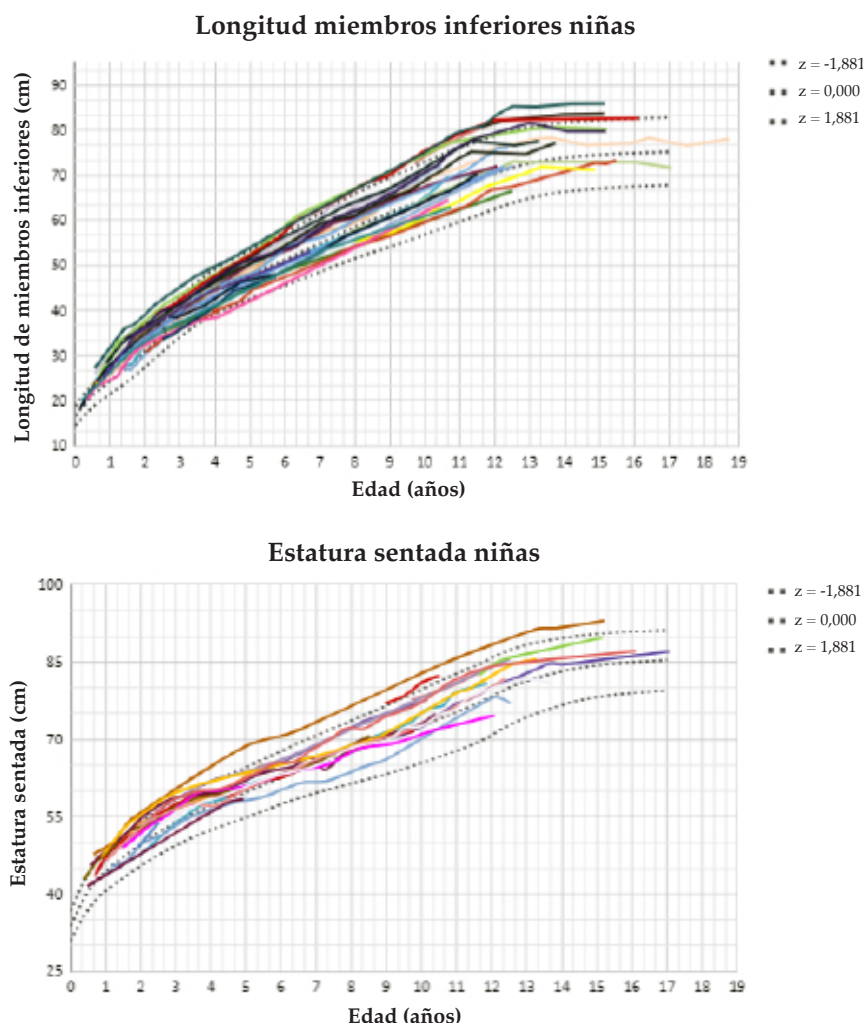
sobrecrecimiento complejo. El riñón de mayor tamaño fue contralateral al hemicuerpo afectado en 3 casos, ipsilateral en 4 y 1 cruzado. El Pz promedio del riñón de mayor tamaño fue $+3,04$ (DE: $1,41$). Todos los niños mostraron función renal normal, uno presentó microhematuria y ninguno proteinuria.

Características radiológicas de miembros inferiores

De 76 niños, 63 (82,9 %) presentaron asimetría de longitud ósea de miembros inferiores.

Se realizó cirugía (cierre fisario o epifisiodesis) en 14 casos. Ocho fueron varones. La mediana de asimetría de longitud previa a la cirugía fue $3,70$ cm (RIC: $2,95-3,98$), mientras que la mediana de asimetría en niños con tratamiento médico

FIGURA 2. Curvas de longitud de miembros inferiores y longitud de tronco de niñas



....Centilos 3, 50 y 97 de la población argentina.

fue 1,5 cm (RIC: 1,01-2,2). Ningún caso presentó asimetría mayor a 5 cm. La mediana de edad al momento de epifisiodesis fue 11,74 años (RIC: 11,42-12,08) en niñas y 13,66 (RIC: 13,06-13,96) en varones. Cuatro niños contaban con radiometría a la edad ósea adulta, observándose un porcentaje de corrección del 12,3 %, del 54,1 %, del 72,3 % y del 93,3 % respectivamente. La epifisiodesis con corrección del 12,3 % se realizó con desarrollo puberal avanzado. Ningún paciente requirió elongación del segmento corto.

Nueve de 30 niños (30 %) mostraron un patrón de progresión ascendente (Shapiro I)¹⁵ (Figura 3). La mediana de asimetría en la primera consulta fue 1,20 cm (RIC: 0,9-2,8) y en la última consulta, 2,90 cm (RIC: 1,66-5,00) con una mediana de progresión de 1,40 cm (RIC: 0,90-2,80) por niño.

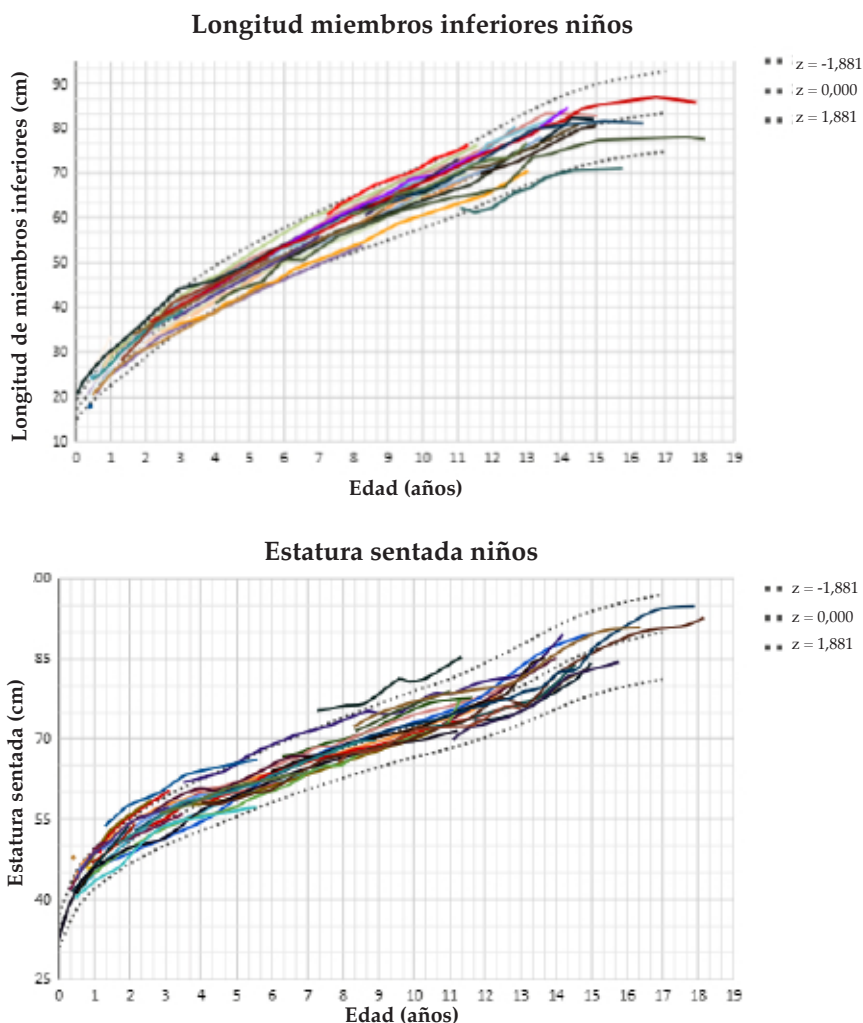
En 28 niños con una mediana de 9,51 años de seguimiento (RIC: 8,32-10,43), 11 (39,3 %) mostraron cambios menores a 1 cm en la magnitud de la asimetría de longitud de miembros inferiores durante el seguimiento; 10/28, entre 1 y 2 cm; y 7/28, entre 2 y 5 cm. La mediana de edad de inicio de seguimiento fue 2,35 años (RIC: 1,19-4,05) y final de 11,9 (RIC: 11,20-13,38).

DISCUSIÓN

En este trabajo presentamos la revisión de los datos auxológicos, clínicos y radiológicos de niños con sobrecrecimiento lateral aislado evaluados en nuestro servicio en los últimos 27 años.

De acuerdo a la nomenclatura actual, el SLA es parte del sobrecrecimiento corporal

FIGURA 2. Curvas de longitud de miembros inferiores y longitud de tronco de niños



....Centilos 3, 50 y 97 de la población argentina.

asimétrico localizado que también incluye las formas sindrómicas tales como síndrome de Beckwith Wiedeman, Proteus, PROS. Esta nueva denominación sustituye los términos histopatológicos de hiperplasia / hipertrofia corporal aislada.¹

En la evaluación del crecimiento de nuestra cohorte, observamos que la estatura, el tronco y los miembros inferiores de los niños incluidos fueron normales para la población argentina, pero, en la mayoría de los casos, en centilos altos. De los 8 niños con estatura superior al centilo 97, solo una niña fue alta para los padres, a los 10,5 años, pero aún no había alcanzado la estatura final adulta. A diferencia de otros síndromes que asocian sobrecrecimiento, el crecimiento longitudinal y las proporciones corporales de nuestra cohorte fueron normales y se observó cruce de centilos en los primeros 2 años de vida.

Al dividir la muestra en SLA simple (un único segmento corporal afectado) y complejo, los últimos mostraron tendencia a mayor peso al nacer, estatura, estatura sentada y longitud de miembros inferiores que los niños con SLA simple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas solo respecto al peso al nacer de las niñas a término.

Se observó predominio de compromiso del hemicuerpo derecho respecto al izquierdo similar a Hoyme y col.⁷ y mayor porcentaje de casos con compromiso de miembros inferiores respecto a los superiores. Esto puede deberse a un sesgo de derivación de estos niños, dado que la asimetría en miembros inferiores es más frecuente y fácil de detectar que la de superiores.²²

Una pregunta habitual de los padres en la consulta es acerca de la progresión de la asimetría de longitud de miembros inferiores durante el crecimiento. Al respecto, observamos que el 75 % de los pacientes mostró una progresión menor o igual a 2 cm con una mediana de seguimiento de 9 años, entre los 2 y 12 años de edad, semejante a Carli y col.¹¹ La magnitud para considerar una asimetría como significativa continúa en discusión. Dado que en nuestra cohorte varios niños presentaban una magnitud de asimetría inicial en longitud de miembros inferiores menor a 1 cm, que fue progresando a lo largo del seguimiento, sugerimos controlar evolutivamente a todo paciente con asimetría, independientemente de la magnitud inicial de la misma.¹

Por otro lado, un tercio de nuestra población presentó asimetría >2 cm, pero ninguno >5 cm

TABLA 3. Características auxológicas y clínicas según tipo de sobrecrecimiento

Variable	Sexo	Todos los pacientes	Sobrecrecimiento simple	Sobrecrecimiento complejo	Valor de p complejo vs. simple
Puntaje Z peso nacimiento x (DE)	Niñas (n = 34)	+0,26 (0,89)	-0,22 (0,66) (n = 11)	+0,51 (0,91) (n = 23)	0,033
	Niños (n = 41)	+0,31 (0,95)	-0,07 (0,71) (n = 16)	+0,45 (1,05) (n = 25)	0,25
Puntaje Z estatura x (DE)	Niñas (n = 35)	+0,75 (1,03)	+0,56 (1,09) (n = 12)	+0,84 (1,01) (n = 23)	0,47
	Niños (n = 41)	+0,27 (1,03)	+0,35 (1,11) (n = 16)	+0,22 (1,00) (n = 25)	0,69
Puntaje Z longitud MI x (DE)	Niñas (n = 30)	+0,69 (1,01)	+0,46 (1,07) (n = 9)	+0,80 (0,99) (n = 21)	0,42
	Niños (n = 40)	+0,31 (1,27)	+0,10 (1,10) (n = 16)	+0,44 (1,36) (n = 24)	0,40
Puntaje Z longitud de tronco x (DE)	Niñas (n = 29)	+0,57 (1,04)	+0,51 (0,94) (n = 9)	+0,60 (1,11) (n = 20)	0,82
	Niños (n = 38)	+0,36 (1,14)	+0,30 (1,15) (n = 14)	+0,40 (1,15) (n = 24)	0,80
Asimetría renal ≥ 1 cm	Niñas	n = 4	2	2	-
	Niños	n = 4	0	4	-

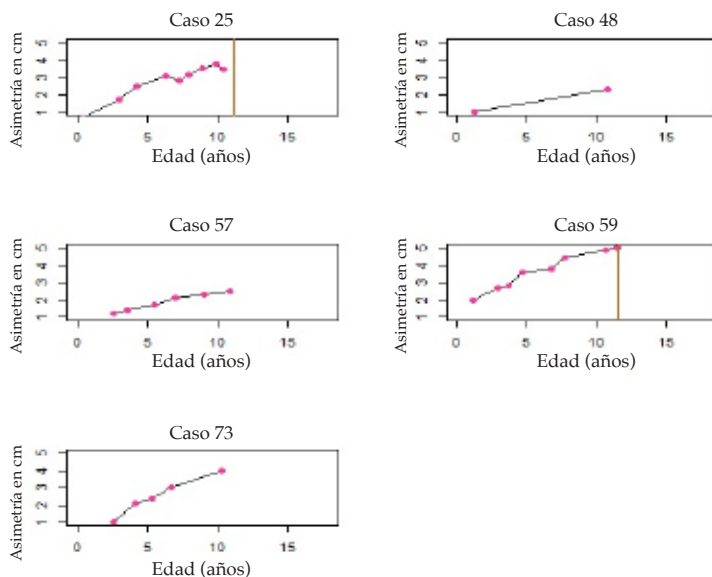
MI: miembros inferiores, X: promedio aritmético, DE: desviación estándar.

como en otras patologías óseas específicas, tales como fémur corto congénito, antecedente de sepsis, etc. Respecto al tratamiento quirúrgico, el 18,9 % requirió epifisiodesis (cierre epifisario) del miembro largo. Al igual que en estudios previos, el porcentaje de corrección fue menor cuando al momento de la epifisiodesis el desarrollo puberal fue avanzado, con un crecimiento remanente muy reducido.²³

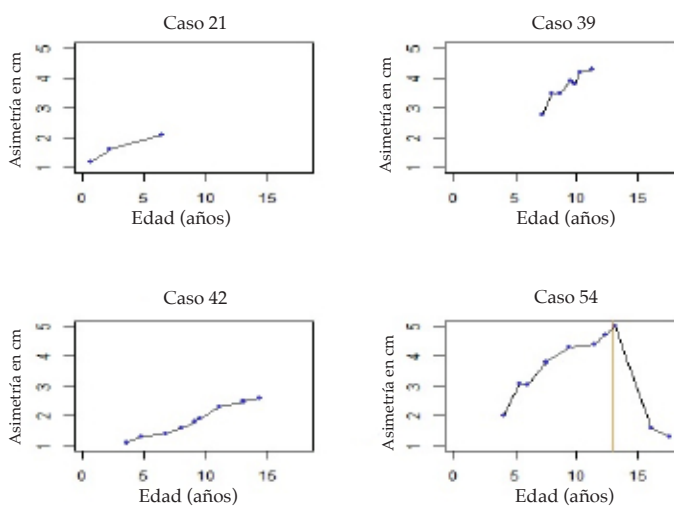
La prevalencia de nefroblastoma en nuestra cohorte fue del 2,6 %, mayor al 1,6 % observado por Dempsey-Robertson y col.,²⁴ menor al 3,57 % y 4,2 % reportado por Hoyme y col.,⁷ y Atik y col.,²⁵ respectivamente en casos con SLA; y mayor al 0,01 % descrito en la población general menor de 15 años.²⁶ La edad promedio de diagnóstico de nefroblastoma en nuestra muestra fue 0,75 años, menor a los 3,66 años descritos en la población

FIGURA 3. Discrepancia en longitud de miembros inferiores de niñas y varones, en función del tiempo, para los casos con patrón ascendente o Shapiro tipo I

NIÑAS



NIÑOS



En los casos 25, 59 y 54, se muestra con una línea vertical el momento en que se realizó epifisiodesis femoral distal y tibial proximal definitiva.

general.²⁷ Esto podría deberse al protocolo de cribado de tumores embrionarios que se realiza en estos pacientes mediante ecografías abdomino-renales seriadas con un intervalo de 3 meses hasta los 7 u 8 años.^{7,8,28}

Las limitaciones del estudio fueron el diseño retrospectivo y la imposibilidad de contar con estudio molecular que excluyera sobrecrecimiento asociado a síndromes con mínima expresión. Por ello se utilizaron criterios de exclusión estrictos y evaluación multidisciplinaria en la mayoría de los casos incluidos. Como fortaleza, todas las mediciones antropométricas y radiológicas fueron realizadas por el mismo observador entrenado, lo que redujo el error de medición. Además, el 64,5 % de los casos presentaron más de 8 años al momento de la última consulta, cuando el riesgo de desarrollar tumores embrionarios se asemeja al de la población general.⁷

Por lo expuesto, surge la necesidad de evaluar en forma multidisciplinaria la etiología del sobrecrecimiento corporal asimétrico, observar junto con el ortopedista infantil el crecimiento general y del segmento afectado mediante la progresión de este, la progresión del desarrollo puberal, la oportunidad de tratamiento médico (realce) y/o quirúrgico y cribado de tumores embrionarios.^{8,22}

CONCLUSIONES

El crecimiento prenatal de niños con SLA fue normal, excepto en niñas con sobrecrecimiento complejo en que tendió a estar aumentado. La estatura de niños y niñas se ubica en centilos altos con crecimiento normal. Se recomienda cribado de tumores embrionarios en este grupo de niños. ■

REFERENCIAS

- Lapunzina P, Tenorio J. Sobrecrecimiento corporal asimétrico localizado (hemihipertrófia/hemihiperplasia): nomenclatura, definición, epidemiología y clínica. *Pediatr Integral*. 2019; 23(5):258-61.
- Bliek J, Maas S, Alders M, Merks JH, Mannens M. Epigenotype, phenotype, and tumors in patients with isolated hemihyperplasia. *J Pediatr*. 2008; 153(1):95-100.
- Martin RA, Grange DK, Zehnbauser B, Debaun MR. LIT1 and H19 methylation defects in isolated hemihyperplasia. *Am J Med Genet A*. 2005; 134A(2):129-31.
- Tomooka Y, Onitsuka H, Goya T, Hayashida Y, et al. Congenital hemihypertrófia with adrenal adenoma and medullary sponge kidney. *Br J Radiol*. 1988; 61(729):851-3.
- Vaiman M, Shilco P, Roitblat Y, Nehuliaieva L, et al. Hemihyperplasia/hemihypertrófia in adolescents: prospective international study. *Int J Adolesc Med Health*. 2021; 33(1):20180066.
- Lapunzina P. A risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C*

- Semin Med Genet*. 2005; 137C(1):53-71.
- Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, Procopio F, et al. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrófia): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. *Am J Med Genet*. 1998; 79(4):274-8.
- Clericuzio CL, Martin RA. Diagnostic criteria and tumor screening for individuals with isolated hemihyperplasia. *Genet Med*. 2009; 11(3):220-2.
- Atik T, Cogulu O, Ozkinay F. Results of fifteen-year follow-up from a single center: findings and risks for tumor development in isolated hemihyperplasia cases. *Genet Couns*. 2014; 25(4):417-21.
- Radley JA, Connolly M, Sabir A, Kanani F, et al. Isolated and Beckwith-Wiedemann syndrome related-lateralized overgrowth (hemihypertrófia): Clinical and molecular correlations in 94 individuals. *Clin Genet*. 2021; 100(3):292-7.
- Carli D, De Pellegrin M, Franceschi L, Zinali F, et al. Evolution over Time of Leg Length Discrepancy in Patients with Syndromic and Isolated Lateralized Overgrowth. *J Pediatr*. 2021; 234:123-7.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 4ta ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2021.
- Caño S, Adamo P, Kelmansky D, Lejarraga H. Impacto del entrenamiento sobre el error de mediciones antropométricas. *Arch Argent Pediatr*. 2002; 100(2):110-3.
- Sánchez S, Ortega X, Baar A, Lillo S, et al. Asimetría de extremidades inferiores: Evaluación por imágenes en la edad pediátrica. *Rev Chil Radiol*. 2013; 19(4):177-86.
- Shapiro F. Developmental patterns in lower-extremity length discrepancies. *J Bone Joint Surg Am*. 1982; 64(5):639-51.
- Bayhan IA, Karatas AF, Rogers KJ, Bowen JR, Thacker MM. Comparing percutaneous physeal epiphysiodesis and eight-plate epiphysiodesis for the treatment of limb length discrepancy. *J Pediatr Orthop*. 2017; 37(5):323-7.
- Gentile LF. Medidas referenciales en ecografía pediátrica, aparato urinario y suprarrenales. *Rev Hosp Niños BAires*. 2011; 53(243):243-8.
- del Pino M, Orden B, Arenas A, Caino S, Fano V. Referencias argentinas de estatura sentada y longitud de miembros inferiores de 0 a 18 años. *Med Infant*. 2016; 23(4):279-86.
- Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, Cole T J. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de los datos de OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(2):126-33.
- World Health Organization. WHO child growth standards: Length/height for age, weight for age, weight for length, weight for height and body mass index for age: methods and development. Ginebra: WHO; 2006.
- Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the Intergrowth-21st Project. *Lancet*. 2014; 384(9946):857-68.
- Caino S, Ramos Mejía M, Goyeneche R, Filippo D, et al. Recomendaciones para el seguimiento de niños con asimetría cen la longitud de los miembros inferiores: consenso de expertos. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(2):94104.
- Ramos Mejía M, Caino S, Carreño J, Bazán J, et al. Asimetría de miembros inferiores: resultados posteriores a epifisiodesis definitiva en la adultez en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Rev Col Or Tra*. 2018; 32(2):121-7.
- Dempsey-Robertson M, Wilkes D, Stall A, Bush P. Incidence of abdominal tumors in syndromic and idiopathic hemihypertrófia/isolated hemihyperplasia. *J Pediatr*

- Orthop.* 2012; 32(3):322-6.
25. Atik T, Cogulu O, Ozkinay F. Results of fifteen-year follow-up from a single center: findings and risks for tumor development in isolated hemihyperplasia cases. *Genet Couns.* 2014; 25(4):417-21.
 26. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2019. [Acceso: febrero de 2022]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/
 27. National Cancer Institute. Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. 2021. [Acceso: Febrero 2022]. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/wilms-treatment-pdq#section_3.1
 28. Gracia Bouthelier R, Lapunzina P. Follow-up and risk of tumors in overgrowth syndromes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18(Suppl 1):1227-35.

Isolated lateralized overgrowth: clinical, radiological, and auxological characteristics of a single-site cohort of 76 cases

María J. Romaris^a , Silvia Caino^a , Paula Adamo^a, Virginia Fano^a 

ABSTRACT

Introduction. Isolated lateralized overgrowth (ILO), formerly referred to as hemihyperplasia/hemihypertrophy, is the overgrowth of one-half of the body to its contralateral in the absence of a recognizable pattern of malformations or genetic syndromes. Our objective was to analyze the growth clinical and radiological characteristics of patients with ILO under follow-up in a tertiary care hospital in Argentina between 1993 and 2020.

Population and methods. Retrospective, observational, single cohort study of patients with ILO.

Results. A total of 76 cases were included; 41 were males. Median years of follow-up: 5.85 (interquartile range [IQR]: 2.60–10.96), maximum: 15.76 years. Forty-eight of 76 patients had overgrowth compromising more than 1 body segment (complex ILO). The mean birth weight Z-score of term girls with complex ILO was +0.51 (standard deviation [SD]: 0.91) (p 0.022). Most children grew between the 50th and 97th centile of the Argentinian population height reference. The median leg length discrepancy was 1.5 cm (IQR: 1.01–2.2) in patients receiving medical treatment and 3.70 cm (IQR: 2.95–3.98 cm) in those who required epiphysiodesis. Progression of discrepancy ≤ 2 cm was observed in 75% of cases. Renal asymmetry ≥ 1 cm was observed in 8 cases; Wilms tumor was noted in 2 cases: mean age at diagnosis: 0.75 years.

Conclusions. Prenatal growth of children with ILO is normal, except in girls with complex ILO, in whom it tends to be increased. The average height of boys and girls tends to be located in high centiles with normal growth over time. Embryonal tumor screening is recommended in this group of children.

Key words: isolated hemihyperplasia, limbs, germ and embryonal cell tumors, Wilms tumor.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.405>

To cite: Romaris MJ, Caino S, Adamo P, Fano V. Isolated lateralized overgrowth: clinical, radiological, and auxological characteristics of a single-site cohort of 76 cases. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):405-414.

INTRODUCTION

Isolated lateralized overgrowth (ILO) refers to the increase in length and/ or partial or total circumference of one side of the body compared to its contralateral, without a recognizable pattern of major or minor malformations, dysplasia or morphological variants.¹ Its diagnosis requires the exclusion of genetic syndromes associated with lateralized overgrowth, such as Beckwith-Wiedemann syndrome, Proteus syndrome, PROS (*PIK3CA*-related overgrowth spectrum), and hemihyperplasia-multiple lipomatosis syndrome. Approximately 30% of patients with ILO have methylation defects in *H19* and/ or *KCNQ1OT1*.^{2,3} The reported prevalence of ILO is 1:86 000,⁴ although it has recently been described as 1:3000⁵ in healthy adolescents.

An increased risk for embryonal tumors has been reported,⁶ such as Wilms tumor and hepatoblastoma, with an incidence of 5.9% as indicated by Hoyme et al.⁷ Therefore, screening for embryonal tumors with periodic abdominal ultrasounds is recommended until 7–8 years of age.⁸

To our knowledge, the natural history of this condition comes from case reports or small case series,^{9–11} and we did not find national or international studies describing the growth of these patients. For this reason, the primary outcome of this study was to assess the growth in height, trunk, and lower limbs of a cohort of patients with a clinical diagnosis of ILO who were receiving follow-up in our

a. Department of Growth and Development, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
María J. Romaris:
romarismariajose@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-18-2021
Accepted: 4-4-2022

hospital between 1993 and 2020 compared to the Argentine reference population.

The secondary outcomes were to analyze the clinical characteristics, complications, treatment, and radiological progression pattern in children with leg length discrepancy.

POPULATION AND METHODS

The medical records of patients with a clinical diagnosis of ILO assessed at the Department of Growth and Development of Hospital Garrahan (Buenos Aires, Argentina) between January 1st, 1993 and December 31st, 2020 were reviewed.

All children aged 0 to 18 years, diagnosed with ILO and who had a difference of ≥ 1 cm in length and/or circumference in 1 body segment compared to its contralateral side were included.¹ Simple ILO was defined as involvement of a single limb, whereas complex ILO was defined if at least 1 upper and 1 lower limb were affected, with the possibility of ipsilateral or crossed involvement.⁷

Cases with overgrowth associated with genetic syndromes, secondary to a congenital bone defect, without clinical records and/or without anthropometric data were excluded.

The following variables were included:

Demographic variables: sex, age, place of residence.

Auxological variables: gestational age, weight, body length, and head circumference at birth. Weight, height/body length, sitting height/length from the vertex to the buttocks, and head circumference. Length and circumference of the affected segment and the contralateral segment, calculating the difference (in cm); height of both parents.

In case of leg length discrepancy, all radiological measurements taken during follow-up were recorded.

The same observer (PA) conducted the anthropometric measurements every 6–12 months at the Department of Growth and Development using standardized techniques.¹² Height, supine length, and sitting height or length from the vertex to the buttocks were measured using Harpenden instruments (Crosswell, Crymych, Pembrokeshire, UK); head circumference was measured using a non-extensible tape measure. The long limb was considered for measuring body length. A lift was placed on the short limb to measure height until both iliac crests were level.¹² The intra-observer technical error of measurement for height, sitting height, and head circumference

was 0.10 cm and 0.11 cm for supine length and sitting height.¹³

The radiological measurement was performed based on the telemetry of lower limbs with an error of measurement of 1.1 mm following the anatomic landmarks established by Sánchez.¹⁴ The progress of discrepancy over time was analyzed following the five Shapiro growth patterns: type I, upward slope; type II, upward slope-deceleration; type III, upward slope-plateau; type IV, upward slope-plateau-upward slope; and type V, upward slope-plateau-downward.¹⁵

In cases with leg length discrepancy that required epiphysiodesis and had X-rays taken at adult bone age, the percentage of correction was calculated as follows: $[(ID-FD)/ID] \times 100$, where ID means initial discrepancy and FD, final discrepancy.¹⁶

Clinical variables: number and location of involved segments, surgical treatment, and tumors.

Ancillary tests: laboratory results and imaging tests (ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging) were recorded. In cases with renal asymmetry ≥ 1 cm by ultrasound, kidney size was compared with local references.¹⁷

Statistical analysis

Descriptive statistics were used, and categorical variables were expressed as absolute and relative frequency, while continuous variables were described with mean or median based on observed distribution. Standard deviation (SD) or interquartile range (IQR) were used as measures of dispersion, respectively.

Data on height, leg length (calculated as: height - sitting height) and trunk length (sitting height) were compared with Argentine references.^{18,19} The Z-score of the anthropometric variables was calculated using LMS growth for the Argentine population, and the adjusted height Z-score for parents was calculated as the child's Z-score - (mother's Z-score + father's Z-score)/2. Birth weight was compared with the international references established by the World Health Organization²⁰ and Intergrowth²¹ for term and preterm infants, respectively.

The sample was divided into children with complex and simple ILO, using an exploratory t test to analyze the difference between continuous auxological variables. The alpha level was established at 0.05. The R 4.1.0 software was used.

Data were dissociated to maintain

confidentiality as per the personal data protection law. The study was approved by the hospital's Ethics Committee.

RESULTS

A total of 114 medical records with a diagnosis of ILO were reviewed. Of these, 38 were excluded: 30 because overgrowth was associated with a genetic syndrome, 7 because of a difference < 1 cm in length and/or circumference of 1 limb compared with its contralateral, and 1 due to lack of auxological data. The final sample was made up of 76 cases: 35 girls and 41 boys.

The median age at the time of the first consultation was 1.13 years (IQR: 0.55–2.70). Forty-nine patients were 8 years or older at the time of the last consultation. The median duration of follow-up was 5.85 years (IQR: 2.60–10.96), with a maximum of 15.76 years. Eighty-one percent of cases lived in the City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires.

Simple overgrowth was observed in 28 patients; 16/28 had right side involvement. Complex overgrowth was observed in 48 cases: 24 compromised the right side of the body, 15 the left side and 9 had cross compromise. Facial involvement was observed in 28 of the patients with complex overgrowth (Table 1).

Auxological characteristics

The median number of height/body length measurements per child was 7 (IQR: 4–11).

During the last consultation, based on clinical measurement, the median discrepancy in leg

length was 1.90 cm (IQR: 1.24–2.55); in thigh circumference, 2.15 cm (IQR: 0.5–6); and in calves circumference, 2.0 cm (IQR: 0.5–5.1).

Also, 4/34 girls and 3/40 boys were born preterm. The average birth weight Z-score in term girls with complex overgrowth was +0.51 (SD: 0.91) (p 0.022); whereas in boys, it was +0.45 (SD: 1.05) (p 0.052); One girl and one boy had a high birth weight for gestational age. The average body length Z-score at birth was -0.18 (SD: 0.92) in girls (n = 9) and +0.34 (SD: 1.42) in boys (n = 14).

The median age at the time of the last consultation was 11.87 years (IQR: 7.75–14.77) in girls and 10.51 (IQR: 3.09–13.68) in boys. The average height Z-score was +0.75 (SD: 1.03) in girls and +0.27 (SD: 1.03) in boys. Table 2 shows the anthropometric data by age group.

Figure 1 shows the height curves for girls and boys plotted on the Argentine reference populations. The average height curve of boys and girls was located between the 50th and 97th centiles, with an upward centile crossing in the first 2 years of life. The same was observed in the growth of the trunk and lower limbs (Figure 2). Eight cases (6 girls) showed a high height for the population at the time of the last consultation.

There was a tendency to a higher Z-score in the anthropometric measurements assessed in cases with complex overgrowth compared to simple overgrowth, without statistically significant differences (Table 3).

Clinical characteristics

Ultrasound abnormalities were observed

TABLE 1. Characteristics of analyzed sample

Sex (M:F)	1.17:1
Place of origin n (%)	
CABA and GBA	62 (81.6)
Other provinces	14 (18.4)
Age at first consultation (years) median (IQR)	1.13 (0.55–2.70)
Years of follow-up median (IQR)	5.85 (2.60–10.96)
Simple overgrowth n (%)	
Total	28 (36.8)
Right side	16 (57.1)
Left side	12 (42.9)
Isolated upper limbs	1 (3.6)
Isolated lower limbs	27 (96.4)
Complex overgrowth n (%)	
Total	48 (63.2)
Right side	24 (50)
Left side	15 (31.3)
Crossed	9 (18.7)

CABA: Autonomus City of Buenos Aires; GBA: Greater Buenos Aires; IQR: interquartile range.

in 8 cases: pyelocaliceal dilatation in 2, nephrocalcinosis in 1, bifid renal pelvis without urinary tract dilatation in 2, nephrolithiasis in

1, common bile duct dilatation in 1, and Wilms tumor in the left kidney in 2.

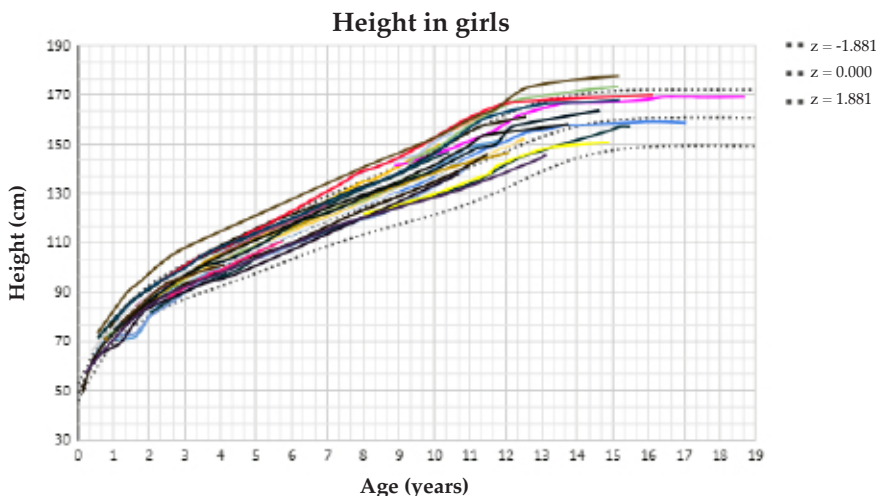
Of the patients with Wilms tumor, 1 was a

TABLE 2. Height, leg length, and trunk length Z-scores by age group and sex

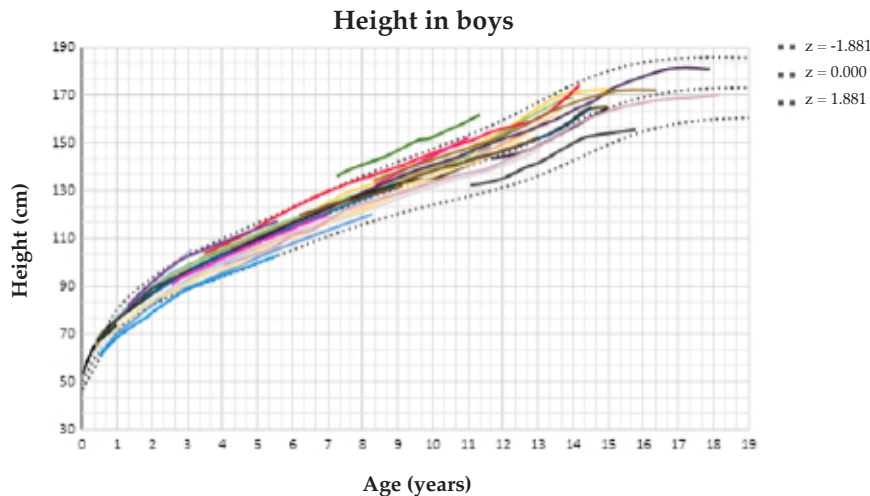
Age range	Height Z-score X (SD)		Leg length Z-score X (SD)		Trunk length Z-score X (SD)	
	Boys (n = 41)	Girls (n = 35)	Boys (n = 40)	Girls (n = 30)	Boys (n = 38)	Girls (n = 29)
0–2.0 years old	-0.10 (1.06) (n = 23)	+0.18 (1.48) (n = 24)	+1.10 (1.28) (n = 22)	+2.12 (1.23) (n = 22)	+1.09 (1.20) (n = 22)	+1.22 (1.26) (n = 22)
2.01–prepuberty	+0.40 (0.96) (n = 34)	+0.73 (1.10) (n = 37)	+0.23 (0.97) (n = 32)	+0.43 (1.09) (n = 33)	+0.27 (1.11) (n = 32)	+0.48 (0.92) (n = 34)
Last measurement on puberty	+0.72 (1.02) (n = 21)	+0.71 (1.11) (n = 24)	+0.41 (1.02) (n = 19)	+0.69 (1.05) (n = 20)	+0.38 (1.02) (n = 19)	+0.49 (1.16) (n = 20)

X: arithmetic mean; SD: standard deviation.

FIGURE 1. Growth curves for height in girls and boys



.....3rd, 50th, and 97th centile for the Argentine population.



.....3rd, 50th, and 97th centile for the Argentine population.

male with right complex overgrowth; diagnosis was made at 5 months of age by ultrasound screening. The second case was a female patient with left complex overgrowth whose diagnosis was made at 10 months of age by magnetic resonance imaging of the spine. Both patients were in stage I at the time of diagnosis; complete resection of the tumor was performed and they had a favorable course.

Eight of 76 cases showed renal asymmetry ≥ 1 cm. Four were girls, and 6 had complex overgrowth. The largest kidney was contralateral to the affected hemibody in 3 cases, ipsilateral in 4, and 1 crossed. The average Z-score of the largest kidney was +3.04 (SD: 1.41). All children showed normal renal function; 1 had microscopic

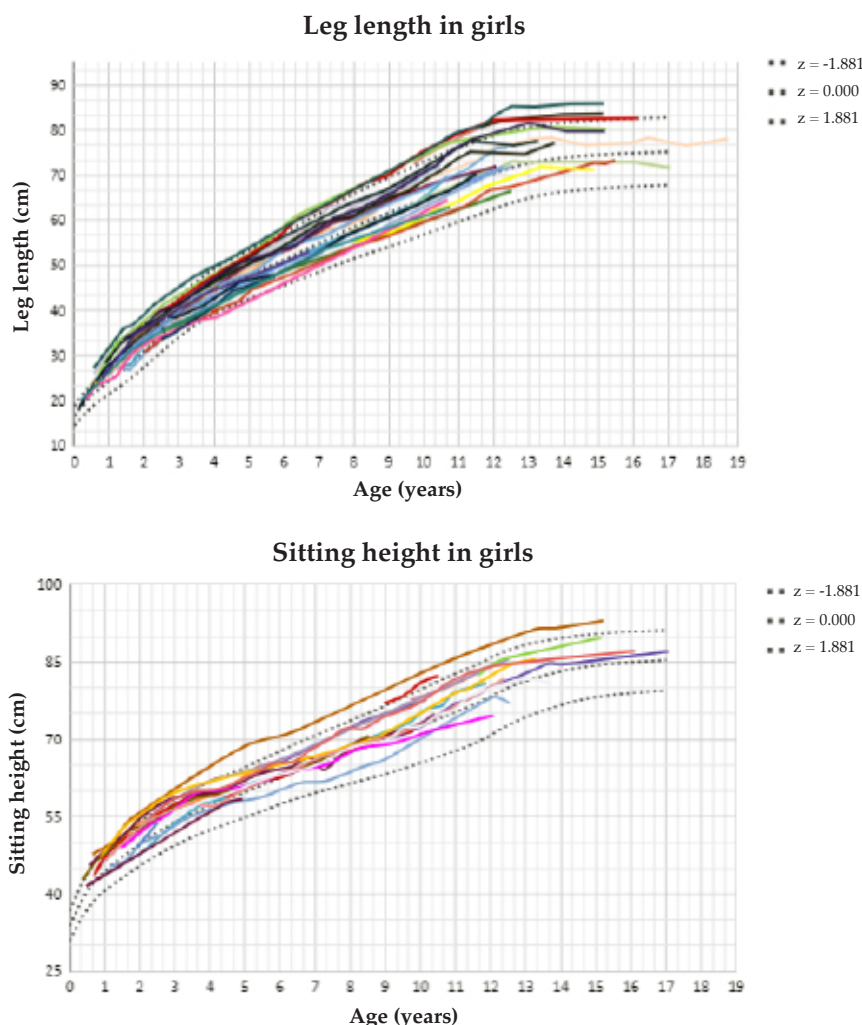
hematuria, and none had proteinuria.

Radiological characteristics of lower limbs

Out of 76 children, 63 (82.9%) had leg length discrepancy.

Fourteen underwent surgery (epiphyseal closure or epiphysiodesis). Eight were males. The median discrepancy before surgery was 3.70 cm (IQR: 2.95–3.98), whereas the median discrepancy in children on medical treatment was 1.5 cm (IQR: 1.01–2.2). No patient had a discrepancy of more than 5 cm. The median age at the time of epiphysiodesis was 11.74 years (IQR: 11.42–12.08) in girls and 13.66 (IQR: 13.06–13.96) in boys. Four children had X-rays taken at adult bone age, which showed a correction percentage

FIGURE 2. Curves for leg length and trunk length in girls



.....3rd, 50th, and 97th centile for the Argentine population.

of 12.3%, 54.1%, 72.3%, and 93.3%, respectively. The epiphysiodesis procedure that achieved a 12.3% correction was performed at an advanced pubertal development. No patient required lengthening of the short limb.

An upward slope pattern (Shapiro I)¹⁵ was observed in 9 out of 30 children (30%) (Figure 3). The median discrepancy at the time of the first consultation was 1.20 cm (IQR: 0.9–2.8) and at the time of the last consultation, 2.90 cm (IQR: 1.66–5.00), with a median progression of 1.40 cm (IQR: 0.90–2.80) per child.

In 28 children, the median duration of follow-up was 9.51 years (IQR: 8.32–10.43); 11 (39.3%) showed changes of less than 1 cm in lower limb length discrepancy during follow-up; 10/28, changes between 1 and 2 cm; and 7/28, changes

between 2 and 5 cm. The median age at the time of follow-up initiation was 2.35 years (IQR: 1.19–4.05) and, at the end of follow-up, 11.9 (IQR: 11.20–13.38).

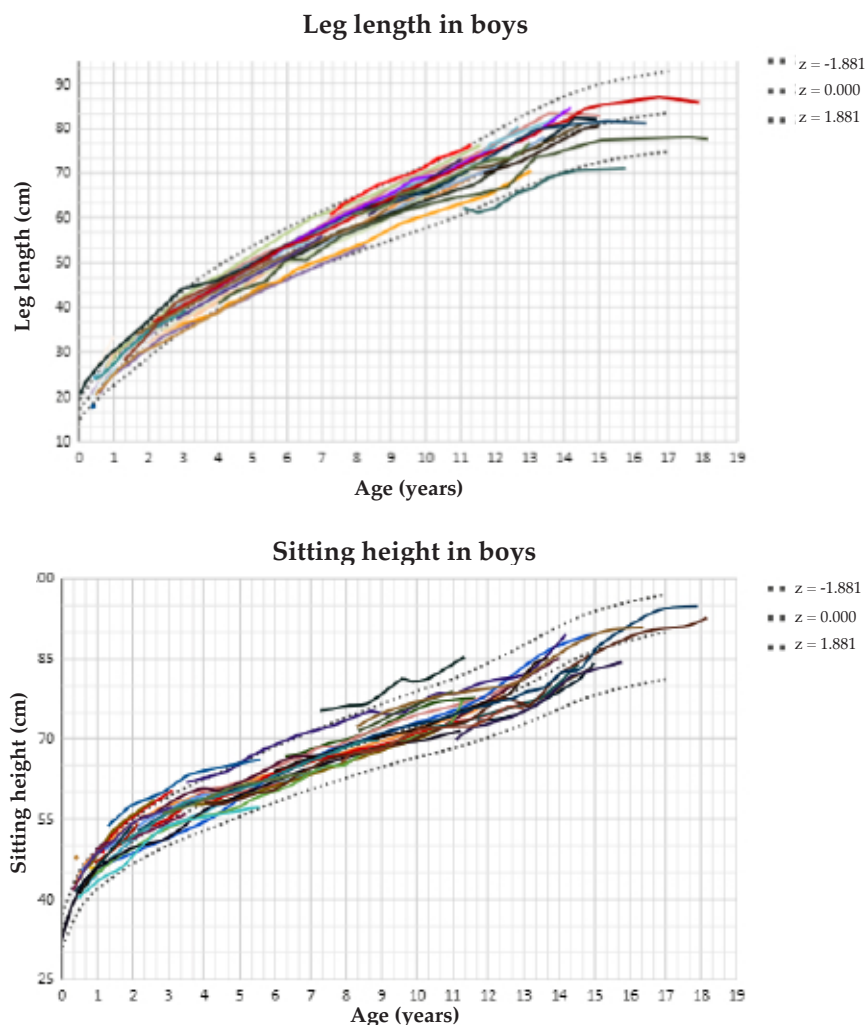
DISCUSSION

This study presents a review of auxological, clinical, and radiologic data of children with ILO assessed in our department in the last 27 years.

ILO is a lateralized body overgrowth in the absence of a recognizable pattern of malformations or genetic syndromes. This new name replaces the histopathological terms of isolated body hyperplasia/hypertrophy.¹

When assessing growth in our cohort, we observed that height, trunk length, and leg length of the study children were normal for the

FIGURE 2. Curves for leg length and trunk length in boys



.....3rd, 50th, and 97th centile for the Argentine population.

Argentine population, but, in most cases, in the high centiles. Of the 8 children with height above the 97th centile, only 1 girl was tall for her parents, at 10.5 years of age, but had not yet reached her final adult height. Unlike other syndromes associated with overgrowth, longitudinal growth and body proportions in our cohort were normal, and centile crossing was observed in the first 2 years of life.

When the sample was divided into simple ILO (involvement of a single body segment) and complex ILO, the latter showed a tendency to higher birth weight, height, sitting height, and leg length than children with simple ILO. These differences were statistically significant only in relation to birth weight in term girls.

We observed a predominance of right hemibody involvement over left hemibody involvement similar to what has been reported by Hoyme et al.,⁷ and a higher percentage of cases with lower limb involvement over upper limb involvement. This may be due to a referral bias in these children, since lower limb discrepancy is more frequent and easier to detect than in the upper limbs.²²

A common question from parents during consultation is about the progression of leg

length discrepancy during growth. In this regard, we observed that 75% of patients showed a progression ≤ 2 cm with a median follow-up of 9 years, between 2 and 12 years of age, similar to what has been reported by Carli et al.¹¹ The magnitude to consider a discrepancy as significant is still under discussion. Given that, in our cohort, several children had an initial leg length discrepancy of less than 1 cm, which progressed throughout follow-up, we suggest that all patients with discrepancy should be monitored, regardless of its initial magnitude.¹

On the other hand, one third of our population had a discrepancy > 2 cm, but no case was > 5 cm, as in other specific bone conditions, such as congenital short femur, history of sepsis, etc. In relation to surgical management, 18.9% of patients required epiphysiodesis (epiphyseal closure) of the long limb. As in previous studies, the percentage of correction was lower when pubertal development was advanced at the time of epiphysiodesis, with very reduced remaining growth.²³

The prevalence of Wilms tumor in our cohort was 2.6%, higher than the 1.6% observed by Dempsey-Robertson et al.,²⁴ lower than the 3.57% and 4.2% reported by Hoyme et al.⁷ and Atik et al.,²⁵ respectively in cases with ILO;

TABLE 3. Clinical and auxological characteristics by type of overgrowth

Variable	Sex	All* cases	Simple overgrowth	Complex overgrowth	p value for complex versus simple
Birth weight Z-score X (SD)	Girls (n = 34)	+0.26 (0.89)	-0.22 (0.66) (n = 11)	+0.51 (0.91) (n = 23)	0.033
	Boys (n = 41)	+0.31 (0.95)	-0.07 (0.71) (n = 16)	+0.45 (1.05) (n = 25)	0.25
Height Z-score X (SD)	Girls (n = 35)	+0.75 (1.03)	+0.56 (1.09) (n = 12)	+0.84 (1.01) (n = 23)	0.47
	Boys (n = 41)	+0.27 (1.03)	+0.35 (1.11) (n = 16)	+0.22 (1.00) (n = 25)	0.69
Lower limb length Z-score X (SD)	Girls (n = 30)	+0.69 (1.01)	+0.46 (1.07) (n = 9)	+0.80 (0.99) (n = 21)	0.42
	Boys (n = 40)	+0.31 (1.27)	+0.10 (1.10) (n = 16)	+0.44 (1.36) (n = 24)	0.40
Trunk length Z-score X (SD)	Girls (n = 29)	+0.57 (1.04)	+0.51 (0.94) (n = 9)	+0.60 (1.11) (n = 20)	0.82
	Boys (n = 38)	+0.36 (1.14)	+0.30 (1.15) (n = 14)	+0.40 (1.15) (n = 24)	0.80
Renal asymmetry ≥ 1 cm	Girls	n = 4	2	2	-
	Boys	n = 4	0	4	-

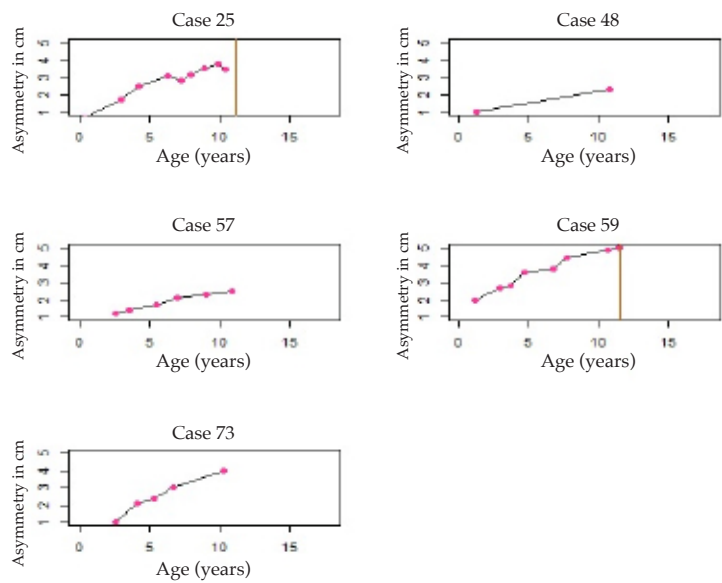
X: arithmetic mean; SD: standard deviation.

and higher than the 0.01% described in the general population under 15 years of age.²⁶ The average age at diagnosis of Wilms tumor in our sample was 0.75 years, lower than the 3.66 years described in the general population.²⁷ This could be due to the embryonal tumor screening protocol performed in these patients by serial abdominal and kidney ultrasounds every 3 months until 7 or 8 years of age.^{7,8,28}

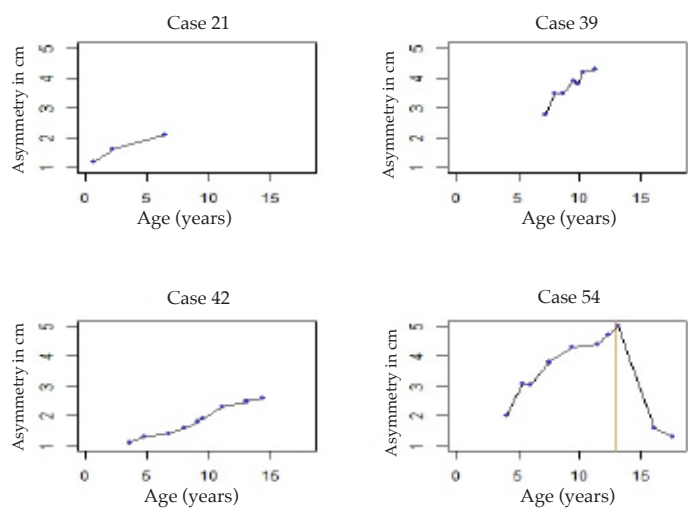
The limitations of this study were its retrospective design and the impossibility of having a molecular test done to exclude overgrowth associated with syndromes with minimal expression. Therefore, strict exclusion criteria and a multidisciplinary assessment in most of the included cases. A strength of this study was that all anthropometric and radiological measurements were performed by the

FIGURE 3. Lower limb length discrepancy in girls and boys over time for cases with an upward slope pattern (Shapiro type I)

GIRLS



BOYS



For cases 25, 59, and 54, the vertical line shows the time when the definite distal femoral and proximal tibial epiphysiodesis was performed.

same trained observer, which reduced the error of measurement. In addition, 64.5% of patients were older than 8 years at the time of the last consultation, when the risk of developing embryonal tumors is similar to that of the general population.⁷

Multidisciplinary evaluation improves the diagnosis and the tempo of growth to plan precise treatment. Finally, screening for embryonal tumors is mandatory.^{8,22}

CONCLUSIONS

Prenatal growth of children with ILO was normal, except in girls with complex overgrowth, in whom it tended to be increased. The average height of both boys and girls was in the high centiles with normal growth. Embryonal tumor screening is recommended in this group of children. ■

REFERENCES

- Lapunzina P, Tenorio J. Sobrecrecimiento corporal asimétrico localizado (hemihipertrofia/hemihiperplasia): nomenclatura, definición, epidemiología y clínica. *Pediatr Integral*. 2019; 23(5):258-61.
- Blik J, Maas S, Alders M, Merks JH, Mannens M. Epigenotype, phenotype, and tumors in patients with isolated hemihyperplasia. *J Pediatr*. 2008; 153(1):95-100.
- Martin RA, Grange DK, Zehnbauser B, Debaun MR. LIT1 and H19 methylation defects in isolated hemihyperplasia. *Am J Med Genet A*. 2005; 134A(2):129-31.
- Tomooka Y, Onitsuka H, Goya T, Hayashida Y, et al. Congenital hemihypertrophy with adrenal adenoma and medullary sponge kidney. *Br J Radiol*. 1988; 61(729):851-3.
- Vaiman M, Shilco P, Roitblat Y, Nehuliaieva L, et al. Hemihyperplasia/hemihypertrophy in adolescents: prospective international study. *Int J Adolesc Med Health*. 2021; 33(1):20180066.
- Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005; 137C(1):53-71.
- Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, Procopio F, et al. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. *Am J Med Genet*. 1998; 79(4):274-8.
- Clericuzio CL, Martin RA. Diagnostic criteria and tumor screening for individuals with isolated hemihyperplasia. *Genet Med*. 2009; 11(3):220-2.
- Atik T, Cogulu O, Ozkinay F. Results of fifteen-year follow-up from a single center: findings and risks for tumor development in isolated hemihyperplasia cases. *Genet Couns*. 2014; 25(4):417-21.
- Radley JA, Connolly M, Sabir A, Kanani F, et al. Isolated and Beckwith-Wiedemann syndrome related-lateralized overgrowth (hemihypertrophy): Clinical and molecular correlations in 94 individuals. *Clin Genet*. 2021; 100(3):292-7.
- Carli D, De Pellegrin M, Franceschi L, Zinali F, et al. Evolution over Time of Leg Length Discrepancy in Patients with Syndromic and Isolated Lateralized Overgrowth. *J Pediatr*. 2021; 234:123-7.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 4.ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2021.
- Caíno S, Adamo P, Kelmansky D, Lejarraga H. Impacto del entrenamiento sobre el error de mediciones antropométricas. *Arch Argent Pediatr*. 2002; 100(2):110-3.
- Sánchez S, Ortega X, Baar A, Lillo S, et al. Asimetría de extremidades inferiores: Evaluación por imágenes en la edad pediátrica. *Rev Chil Radiol*. 2013; 19(4):177-86.
- Shapiro F. Developmental patterns in lower-extremity length discrepancies. *J Bone Joint Surg Am*. 1982; 64(5):639-51.
- Bayhan IA, Karatas AF, Rogers KJ, Bowen JR, Thacker MM. Comparing percutaneous physeal epiphysiodesis and eight-plate epiphysiodesis for the treatment of limb length discrepancy. *J Pediatr Orthop*. 2017; 37(5):323-7.
- Gentile LF. Medidas referenciales en ecografía pediátrica, aparato urinario y suprarrenales. *Rev Hosp Niños BAires*. 2011; 53(243):243-8.
- del Pino M, Orden B, Arenas A, Caino S, Fano V. Referencias argentinas de estatura sentada y longitud de miembros inferiores de 0 a 18 años. *Med Infant*. 2016; 23(4):279-86.
- Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, Cole T J. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de los datos de OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentiles para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(2):126-33.
- World Health Organization. WHO child growth standards: Length/height for age, weight for age, weight for length, weight for height and body mass index for age: methods and development. Ginebra: WHO; 2006.
- Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the Intergrowth-21st Project. *Lancet*. 2014; 384(9946):857-68.
- Caino S, Ramos Mejía M, Goyeneche R, Filippo D, et al. Recomendaciones para el seguimiento de niños con asimetría en la longitud de los miembros inferiores: consenso de expertos. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(2):94104.
- Ramos Mejía M, Caino S, Carreño J, Bazán J, et al. Asimetría de miembros inferiores: resultados posteriores a epifisiodesis definitiva en la adultez en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Rev Col Or Tra*. 2018; 32(2):121-7.
- Dempsey-Robertson M, Wilkes D, Stall A, Bush P. Incidence of abdominal tumors in syndromic and idiopathic hemihypertrophy/isolated hemihyperplasia. *J Pediatr Orthop*. 2012; 32(3):322-6.
- Atik T, Cogulu O, Ozkinay F. Results of fifteen-year follow-up from a single center: findings and risks for tumor development in isolated hemihyperplasia cases. *Genet Couns*. 2014; 25(4):417-21.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. Bethesda,

- Md: National Cancer Institute, 2019. [Accessed on: February 2022]. Available at: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/
27. National Cancer Institute. Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. 2021. [Accessed on: February 2022]. Available at: https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/wilms-treatment-pdq#section_3.1
28. Gracia Bouthelier R, Lapunzina P. Follow-up and risk of tumors in overgrowth syndromes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18(Suppl 1):1227-35.

Encuesta sobre usos y prácticas de Doppler transcraneal en pacientes neurocríticos en unidades de cuidados intensivos pediátricos de Argentina

Survey on the use and practice of transcranial Doppler ultrasound in neurocritical patients in pediatric intensive care Units in Argentina

Laura V. Figueroa^a , Germán H. Kaltenbach^a , Mauro E. Tassin^a , María M. Cárdenas^a 

RESUMEN

Introducción. El uso del Doppler transcraneal (DTC) en pacientes neurocríticos se reporta cada vez más en las terapias intensivas pediátricas. El objetivo de esta encuesta es conocer los usos y prácticas del DTC en la atención neurocrítica y el proceso de formación del personal que realiza el estudio.

Materiales y métodos. Encuesta a profesionales de 23 unidades de terapia intensiva pediátrica de Argentina.

Resultados. Porcentaje de respuesta del 86 %. Se utilizó en sospecha de muerte encefálica (n=20), trauma de cráneo (n=16) y accidente cerebrovascular (n=16). El intensivista pediátrico es quien realiza los estudios (n=13/20). Los encuestados utilizan el Doppler para decidir conductas y tratamientos, comenzar el proceso de evaluación de muerte encefálica, solicitar tomografía de cerebro y manejar la presión de perfusión cerebral con vasopresores.

Conclusión. Todos los encuestados utilizan los hallazgos del DTC para guiar tratamientos o conductas. La mitad de los encuestados está poco conforme con la capacitación recibida.

Palabras clave: ultrasonografía Doppler transcraneal, cuidados críticos, neurología, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.415>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.415>

To cite: Figueroa LV, Kaltenbach GH, Tassin ME, Cárdenas MM. Encuesta sobre usos y prácticas de Doppler transcraneal en pacientes neurocríticos en unidades de cuidados intensivos pediátricos de Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):415-419.

a. Servicio Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Provincial Neuquén Dr. Eduardo Castro Rendón, Neuquén, Argentina.

Correspondencia:

Laura V. Figueroa: lauritafigueroa@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 20-8-2021

Aceptado: 20-1-2022

INTRODUCCIÓN

Las lesiones neurológicas agudas representan el 10 % de las admisiones a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de Argentina.¹ El uso del Doppler transcraneal (DTC) en niños críticamente enfermos se reporta cada vez más en las UCIP.²⁻⁴

El Doppler transcraneal permite la evaluación no invasiva de las velocidades del flujo sanguíneo en las arterias intracraneales.⁵

Las indicaciones para el uso clínico del Doppler transcraneal aumentan, aunque los protocolos de escaneo y calidad de los informes varían entre las instituciones.³

En relación con el neuromonitoreo, la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) y la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) recomiendan, para aquellas unidades que atiendan pacientes con patología neurológica crítica, disponer de ecografía Doppler transcraneal.⁶ En una encuesta realizada por Neira y col. en el año 2017, el DTC se utilizaba en 20 de 76 terapias pediátricas.⁷

El objetivo de esta encuesta es conocer los usos y prácticas del monitoreo con Doppler transcraneal en pacientes neurocríticos pediátricos y el proceso de capacitación del personal que realiza el estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó a través de encuestas con muestreo por conveniencia. Se creó un cuestionario con 23 preguntas de opción múltiple (*Material suplementario 1* en formato electrónico), que se envió por correo electrónico o por teléfono a referentes de cuidados neurocríticos de las UCIP de Argentina que actualmente cuentan con equipo de DTC. Se admitió una sola posibilidad de respuesta por unidad.

Se realizó una prueba piloto con 10 usuarios representativos del grupo a encuestar para evaluar la claridad de las preguntas y el tiempo

que llevaba contestar la encuesta.

Se solicitó consentimiento informado para participar y para hacer uso de los datos.

El protocolo y la encuesta fueron presentados y aprobados por el departamento de Docencia e Investigación del Hospital Provincial Neuquén.

Se realizó un análisis descriptivo, transversal y un análisis de la sección semiestructurada de la encuesta. Las variables categóricas se describen como n y proporción (%). Los datos se volcaron en planillas Excel[®] y se analizaron con *software* R[®].

RESULTADOS

Se enviaron 23 encuestas, se recibieron 20 respuestas (86 %).

En la *Tabla 1* se observa la distribución geográfica de las unidades de los profesionales encuestados. Quince de los encuestados trabaja en una institución pública. Dieciséis refieren que la UCIP en la que trabajan no cuenta con una unidad de cuidados neurocríticos.

Tabla 1 Distribución geográfica de las unidades de los profesionales que respondieron

Localidad	Encuestados (n)
CABA	7
Provincia de Buenos Aires	4
Chubut	1
Corrientes	1
Formosa	1
Neuquén	1
Río Negro	1
Salta	1
San Juan	1
Santa Fe	1
Tucumán	1

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

El intensivista pediátrico es quien realiza los estudios DTC en el servicio (n = 13/20) y es el mismo operador quien interpreta dicho estudio (n = 17).

En la *Figura 1* se observa la capacitación que recibieron los operadores.

Con respecto a la capacitación en DTC, ocho de los encuestados se encuentran conforme con la capacitación recibida. Diez de los encuestados están poco conformes con la capacitación recibida en el área pediátrica. En el *Material suplementario 2* (véase en formato electrónico) se muestran las respuestas de los encuestados. Dieciséis profesionales refieren haber recibido capacitación extra en cuidados neurocríticos pediátricos; es decir, realizaron cursos o rotaciones relacionadas con cuidados neurocríticos. Doce encuestados informaron no tener un protocolo de indicación del estudio; trece tampoco tienen protocolizado los estándares del estudio (técnica, profundidad, volumen de muestra, potencia, ganancia y velocidades).

Once refieren que el informe del estudio forma parte de la historia clínica del paciente. Quince realizan el examen completo, es decir, exploran los territorios cerebrales anterior y posterior.

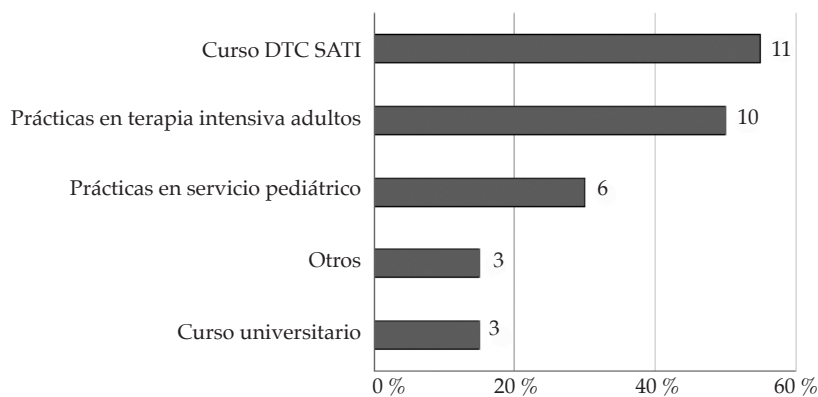
En la *Figura 2* se muestran las patologías o situaciones clínicas en la cuales se realiza monitoreo con DTC.

Todos los encuestados utilizan el DTC para decidir conductas y tratamientos.

En la *Figura 3* se observan los cambios que se realizan en función de los hallazgos del monitoreo con DTC.

Doce respondieron que realizan medición de la autorregulación cerebral, de los cuales siete realizan prueba de respuesta transitoria

Figura 1. Capacitación del operador (n = 20)*



*Algunos operadores tienen más de una capacitación.

DTC: Doppler transcraneal; SATI: Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

hiperémica y cinco realizan hipertensión inducida por fármacos.

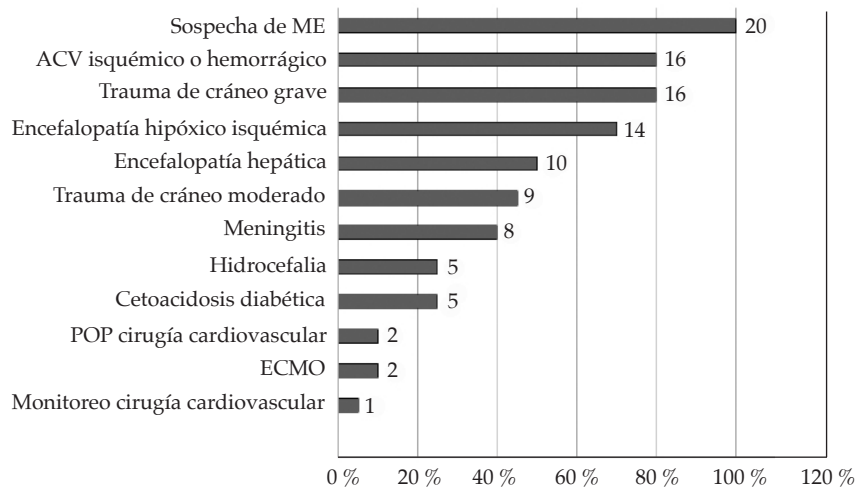
Trece encuestados refirieron que no se realiza seguimiento a largo plazo de los pacientes neurocríticos a los que se les había realizado monitoreo con DTC y tratamiento en función del estudio.

Con respecto al uso del DTC como examen auxiliar en mayores de 2 años con sospecha de muerte encefálica, todas las unidades (n = 20) lo

utilizan. El examen es realizado por personal del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (n = 6), por intensivistas pediátricos (n = 7), especialistas en diagnóstico por imágenes (n = 3), neurólogo (n = 2) e intensivistas de adultos (n = 2).

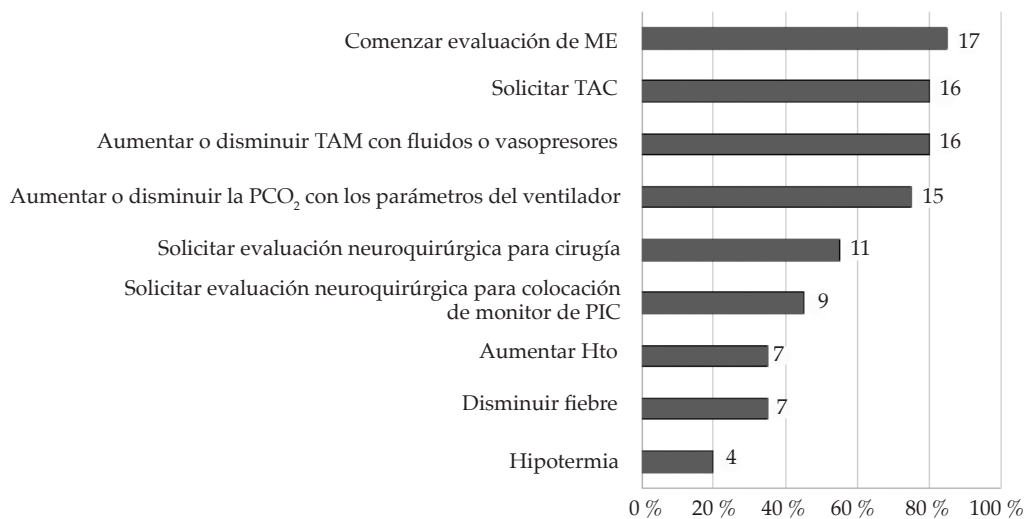
Diecisiete de los encuestados no utiliza los resultados de los estudios realizados a los pacientes con fines de investigación.

FIGURA 2. Patologías o situaciones clínicas en las cuales se realiza monitoreo con Doppler transcraneal (n = 20)



ME: muerte encefálica, ACV: accidente cerebrovascular, ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea (por su sigla en inglés), POP: postoperatorio.

FIGURA 3. Cambios que se realizan en función de los hallazgos del monitoreo con Doppler transcraneal



ME: muerte encefálica; TAM: tensión arterial media; TAC: Tomografía axial computada; PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; Hto: hematocrito; PIC: presión intracreatana.

DISCUSIÓN

A pesar de que no hay estudios de calidad y resultados, los hallazgos del DTC parecen influir en el tratamiento de los pacientes neurocríticos pediátricos.⁸

Su uso en niños con anemia de células falciformes es eficaz para evaluar el riesgo de accidente cerebrovascular y es la única indicación con grado de recomendación A, evidencia de clase I.⁹

Al comparar los resultados de la encuesta aquí realizada con otra efectuada en Estados Unidos, la mayoría de los encuestados no cuenta con una unidad exclusiva de cuidados neurocríticos, mientras que la encuesta de LaRovere y col.³ es realizada en hospitales pertenecientes a un grupo de investigación de atención neurocrítica pediátrica.

La mitad de los encuestados no estaba conforme con la capacitación recibida. En un consenso de recomendaciones publicado por O'Brien y col.⁸ no se pudo lograr un consenso con respecto al proceso de capacitación y certificación recomendado para el desempeño e interpretación del DTC en la terapia intensiva. Para estudios que se realizan con fines clínicos, en los cuales se realiza un informe que se incluye en la historia clínica, el consenso acordado es que el operador que realice el estudio y el médico que interprete los resultados deben tener la autorización del organismo de acreditación de su institución.

La mayoría de los encuestados no cuentan con un protocolo para la adquisición de datos estandarizados. En investigación clínica, la falta de estandarización de los estudios limita la posibilidad de generalizar los resultados en los sitios de investigación y entre estudios.⁸

Todos los encuestados utilizan el DTC en los casos de sospecha de muerte encefálica; de estos, más de la mitad realiza el diagnóstico de paro circulatorio como examen auxiliar en mayores de 2 años como parte del protocolo de diagnóstico de muerte encefálica bajo criterios neurológicos, y el 35 % es realizado por intensivistas pediátricos. Por otra parte, la mayoría de los encuestados comienza el proceso de evaluación de muerte encefálica en función de los hallazgos en el DTC; a pesar de esto, tampoco están protocolizados los estándares técnicos para este tipo de estudios (filtros, envolvente).

Este dato se contraponen con la encuesta realizada por LaRovere y col.,³ en la cual se excluye el uso de DTC para muerte encefálica, debido a la especificidad desconocida en los

pacientes pediátricos.

En Argentina, los niños pueden ser evaluados a partir de los 2 (dos) años según la ley nacional 27447.^{10,11}

En un estudio que se realizó para determinar la variabilidad en los protocolos de muerte encefálica bajo criterios neurológicos en pediatría entre instituciones pediátricas de Estados Unidos,¹¹ y en comparación con las guías de 2011,¹² el 15 % realizó exámenes auxiliares para todos los pacientes y el 15 % realizó estudios complementarios que no están validados en pediatría.¹¹

Se recomienda un número mínimo de estudios documentados y aprobados por un tutor y una prueba teórica para que el médico reciba la certificación para realizar el diagnóstico de paro circulatorio cerebral que apoye el diagnóstico legal de muerte encefálica.¹³

En la muestra presentada en este trabajo, todos los encuestados utilizan los hallazgos del DTC para guiar tratamientos, en comparación con el 74 % de los encuestados en el trabajo de LaRovere y col.,³ a pesar de la falta de datos publicados que muestren algún impacto en los resultados. Se necesitan estudios de investigación para evaluar el impacto en los resultados en función de los hallazgos y las modificaciones realizadas.

Entre las limitaciones de este trabajo, se menciona que en Argentina no hay un registro de las terapias intensivas pediátricas, por lo que se accedió a profesionales de 23 instituciones. Es posible que existan otros centros donde se realice DTC.

Como fortaleza, las encuestas fueron respondidas por los referentes en cuidados neurocríticos de cada institución encuestada, cuya capacitación en DTC fue similar.

CONCLUSIÓN

En por lo menos 20 UCIP de Argentina se utiliza el Doppler transcraneal en pacientes neurocríticos. Todos los encuestados utilizan los hallazgos del Doppler transcraneal para decidir tratamientos o conductas. La mitad de los encuestados está poco conforme con la capacitación pediátrica recibida. No se realiza investigación con los hallazgos obtenidos en los estudios. ■

Material suplementario disponible en:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2022/2408_CB_Figueroa_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Arias López MDP, Boada N, Fernández A, Fernández AL, et al. Performance of the Pediatric Index of Mortality 3 Score in PICUs in Argentina: A Prospective, National Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(12):e653-61.
2. LaRovere KL, O'Brien NF. Transcranial Doppler Sonography in Pediatric Neurocritical Care: A Review of Clinical Applications and Case Illustrations in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Ultrasound Med*. 2015;34(12):2121-32.
3. LaRovere KL, Tasker RC, Wainwright M, Reuter-Rice K, et al. Transcranial Doppler Ultrasound during Critical Illness in Children: Survey of Practices in Pediatric Neurocritical Care Centers. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(1):67-74.
4. Robba C, Cardim D, Sekhon M, Budohoski K, Czosnyka M. Transcranial Doppler: a stethoscope for the brain-neurocritical care use. *J Neurosci Res*. 2018;96(4):720-30.
5. Abecasis F, Oliveira V, Robba C, Czosnyka M. Transcranial Doppler in pediatric emergency and intensive care unit: A case series and literature review. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(8):1465-70.
6. Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos-Sociedad Argentina de Pediatría, Capítulo Terapia Intensiva Pediatría-Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Normas de categorización, organización y funcionamiento de las Unidades de Cuidados Intermedios Pediátricos en los establecimientos asistenciales. Parte I: Categorización -Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Nivel 1. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(3):284-90.
7. Neira P, Monteverde E, Pérez A, Morales G, Landry L. Estado actual del soporte neurológico crítico en pediatría en la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(3):204-9.
8. O'Brien N, Reuter-Rice K, Wainwright M, Kaplan S, et al. Practice Recommendations for Transcranial Doppler Ultrasonography in Critically Ill Children in the Pediatric Intensive Care Unit: A Multidisciplinary Expert Consensus Statement. *J Pediatr Intensive Care*. 2021;10(2):133-42.
9. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62(9):1468-81.
10. Ley Nacional N° 27.447 de Trasplante de Órganos, Tejidos y Células. Resolución 716/2019. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Artículos 36 y 37. Boletín Oficial de la República Argentina. Ciudad de Buenos Aires, 25 de abril de 2019.
11. Francoeur C, Weiss MJ, MacDonald JM, Press C, et al. Variability in Pediatric Brain Death Determination Protocols in the United States. *Neurology*. 2021;97(3):e310-9.
12. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M, Committee for Determination of Brain Death in Infants Children. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations-executive summary. *Ann Neurol*. 2012;71(4):573-85.
13. Grupo de Consenso en Doppler Transcraneano en el Diagnóstico de Muerte Encefálica. Consenso Latinoamericano sobre el uso del Doppler transcraneal en el diagnóstico de muerte encefálica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(3):240-52.

Survey on the use and practice of transcranial Doppler ultrasound in neurocritical patients in pediatric intensive care units in Argentina

Laura V. Figueroa^a , Germán H. Kaltenbach^a , Mauro E. Tassin^a , María M. Cárdenas^a 

ABSTRACT

Introduction. The use of transcranial Doppler (TCD) ultrasound in neurocritical patients is reported to be increasingly common in pediatric intensive care units. The objective of this survey was to know about the use and practice of TCD ultrasound in neurocritical care and the training process of staff members performing it.

Materials and methods. Survey administered to providers from 23 pediatric intensive care units of Argentina.

Results. The percentage of response was 86%. TCD ultrasound was used for suspected brain death (n = 20), head injury (n = 16), and stroke (n = 16). Pediatric intensivists perform the test (n = 13/20). Surveyed participants use TCD ultrasound to decide on treatment and management, start brain death assessment, request brain computed tomography, and manage cerebral perfusion pressure with vasopressors.

Conclusion. All surveyed participants use TCD ultrasound findings to guide management or treatments. Half of surveyed participants are little satisfied with their training.

Key words: transcranial Doppler ultrasound, critical care, neurology, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.415>

To cite: Figueroa LV, Kaltenbach GH, Tassin ME, Cárdenas MM. Survey on the use and practice of transcranial Doppler ultrasound in neurocritical patients in pediatric intensive care units in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):415-419.

INTRODUCTION

Acute neurological injuries account for 10% of admissions to pediatric intensive care units (PICUs) in Argentina.¹ The use of transcranial Doppler (TCD) ultrasound in critically ill children is reported to be increasingly common in PICUs.^{2,4}

TCD ultrasound is a non-invasive assessment of the intracranial arterial blood flow velocity.⁵

The clinical indications for a TCD ultrasound are increasing, although scanning protocols and reporting quality vary across facilities.³

In relation to neuromonitoring, the Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) and the Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) recommend having TCD ultrasound equipment available for patients with neurocritical conditions.⁶ According to a survey conducted by Neira et al., in 2017, TCD ultrasound was used in 20 out of 76 PICUs.⁷

The objective of this survey was to know about the use and practice of TCD ultrasound in neurocritical care and the training process of staff members performing it.

MATERIAL AND METHODS

This study consisted of a survey with a sample selected by convenience. A questionnaire of 23 multiple choice questions was created (*Supplementary material 1*) and sent by e-mail or telephone to representatives of neurocritical care working at the PICUs of Argentina where TCD ultrasound equipment is currently available. Only 1 response was allowed for each unit.

A pilot test was conducted with 10 users who were representative of the target population to be surveyed to assess questions clarity and the time it took to complete it.

Informed consent for participation and data use was requested.

The protocol and the survey were submitted and approved by the Department of Teaching and Research of Hospital Provincial Neuquén.

A descriptive, cross-sectional analysis and an analysis of the semi-structured section of the

a. Department of Pediatric Intensive Care, Hospital Provincial Neuquén Dr. Eduardo Castro Rendón, Neuquén, Argentina.

E-mail address:

Laura V. Figueroa: lauritafigueroa@yahoo.com.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-20-2021

Accepted: 1-20-2022

survey were done. Categorical outcome measures are described as n and rate (%). Data were entered into an Excel® spreadsheet and analyzed with the R® software.

RESULTS

A total of 23 surveys were delivered and 20 were completed (86%).

Table 1 shows the geographic distribution of PICUs where surveyed participants work. Fifteen of them work in a public facility. Sixteen indicate that the PICU where they work does not have a neurocritical care unit.

Pediatric intensivists perform TCD ultrasounds at the unit (n = 13/20) and the same operator is responsible for interpreting the report (n = 17).

Figure 1 shows the training received by operators.

In relation to training in TCD ultrasound,

TABLE 1 Geographic distribution of units where surveyed providers work

City	Surveyed participant (n)
CABA	7
Province of Buenos Aires	4
Chubut	1
Corrientes	1
Formosa	1
Neuquén	1
Rio Negro	1
Salta	1
San Juan	1
Santa Fe	1
Tucumán	1

CABA: The City of Buenos Aires.

8 surveyed participants are satisfied with the training they received, but 10 of them are little satisfied with the training received in the pediatric field. Supplementary material 2 shows the answers from surveyed participants. Sixteen providers refer that they received additional training in pediatric neurocritical care; i.e., they took courses or completed rotations in neurocritical care. Twelve surveyed participants report that they do not have a protocol in place for TCD ultrasound indication; in addition, 13 do not have a protocol for TCD ultrasound standards (technique, depth, sample volume, power, gain, and velocities).

According to 11 surveyed participants, the test report is part of the patient's medical record. Fifteen of them perform the complete test, i.e., they scan anterior and posterior brain territories.

Figure 2 shows the clinical situations or conditions for which TCD ultrasound monitoring is performed.

All surveyed participants use TCD ultrasound to decide on treatment and management.

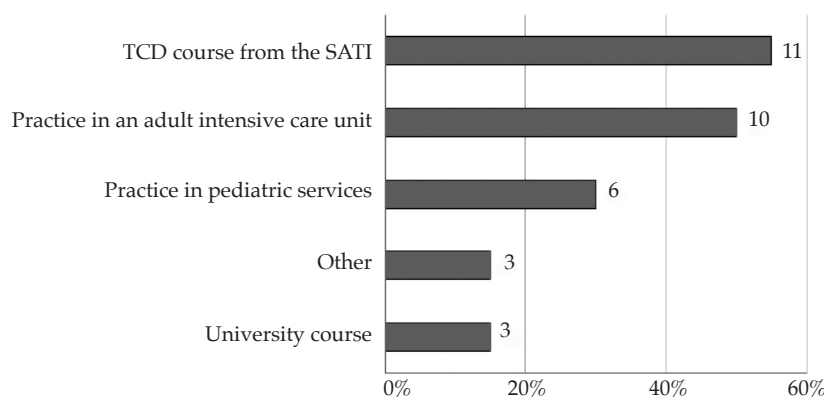
Figure 3 shows the changes carried out based on TCD ultrasound findings.

Twelve surveyed participants mentioned that they measure cerebral self-regulation; 7 of them perform a transient hyperemic response test and 5 monitor drug-induced hypertension.

Also, 13 referred that they do not offer long-term follow-up for neurocritical patients who undergo TCD ultrasound and receive treatment based on test results.

All PICUs (n = 20) use TCD ultrasound as an ancillary test in patients older than 2 years with suspected brain death. The test was performed by staff of the National Institute for Organ and

FIGURE 1. Operator training (n = 20)*



* Some operators took more than one training course.

TCD: transcranial Doppler ultrasound; SATI: Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

Tissue Procurement for Transplantation (n = 7), imaging test specialists (n = 3), neurologists (n = 2), and adult intensivists (n = 2).

Seventeen surveyed participants do not use test results for research purposes.

DISCUSSION

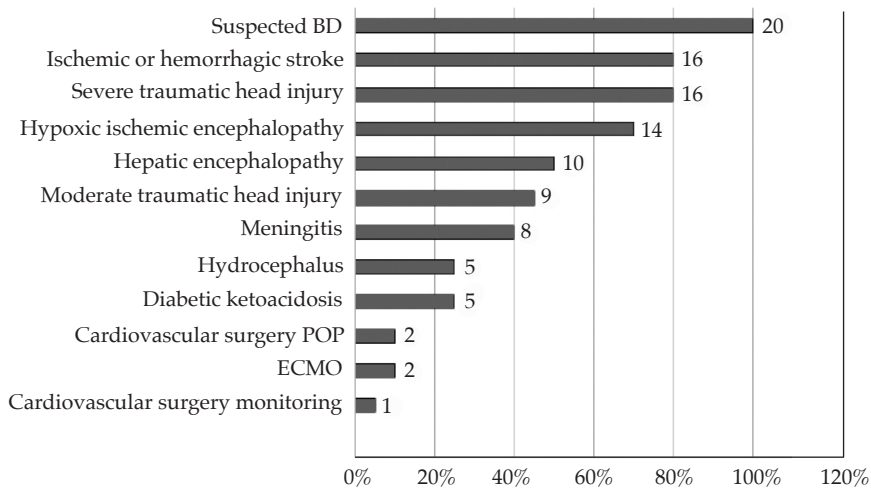
Although there are no good-quality and outcome studies, TCD ultrasound findings appear to have an impact on treating pediatric

neurocritical patients.⁸

Its use in children with sickle-cell anemia is effective to assess the risk for stroke and is the only indication with grade A recommendation, class I evidence.⁹

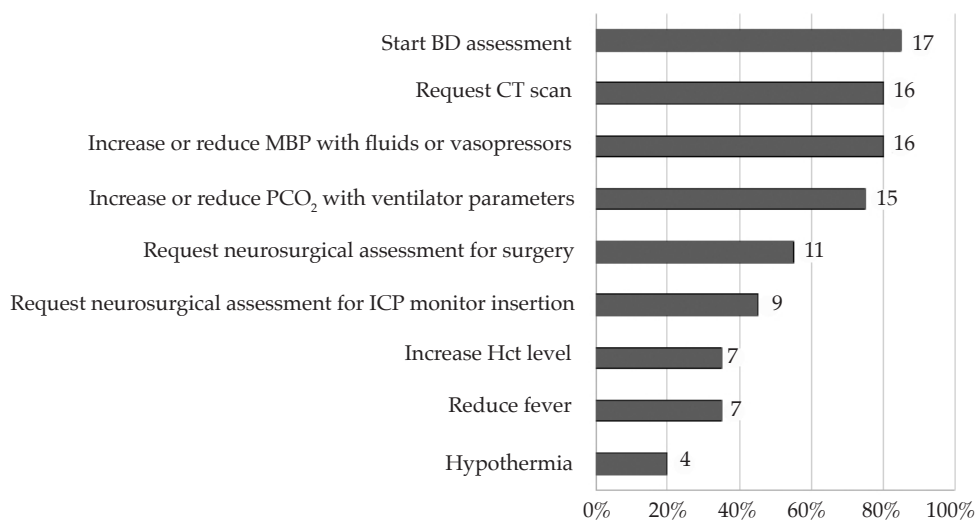
When comparing the results of the survey conducted as part of this study with those of another survey administered in the United States, it is observed that most surveyed participants lack an exclusive neurocritical care unit, whereas

FIGURE 2. Clinical situations or conditions for which transcranial Doppler ultrasound monitoring is performed (n = 20)



BD: brain death, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, POP: postoperative period.

FIGURE 3. Changes based on findings from transcranial Doppler ultrasound monitoring



BD: brain death; MBP: mean blood pressure; CT: computed tomography; PCO₂: partial pressure of carbon dioxide; Hct: hematocrit; ICP: intracranial pressure.

the survey by LaRovere et al.,³ was conducted at hospitals that belong to a group of pediatric neurocritical care research.

Half of the surveyed participants were not satisfied with their training. In a consensus practice recommendation published by O'Brien et al.,⁸ it was not possible to reach a consensus about the training and certification process recommended for the performance and interpretation of TCD ultrasound in the intensive care unit. For tests done for clinical purposes, whose report is attached to the patient's medical record, the consensus is that the operator performing the test and the physician interpreting the results should be authorized by the accreditation organization corresponding to their facility.

Most surveyed participants do not have a protocol in place for standardized data acquisition. In the field of clinical research, the lack of test standards restricts the possibility of generalizing results at research sites and between studies.⁸

All surveyed participants use TCD ultrasound in cases of suspected brain death; more than half of the participants diagnose circulatory arrest as an ancillary test in patients older than 2 years as part of the brain death diagnostic protocol based on neurological criteria, and 35% is done by pediatric intensivists. In addition, most surveyed participants start the brain death assessment process based on TCD ultrasound findings; however, there is yet no protocol for the technical standards of this type of test (filters, envelope signal).

This information contradicts the survey by LaRovere et al.,³ which excludes the use of TCD ultrasound for brain death due to its unknown specificity in pediatric patients.

In Argentina, children may be assessed as of 2 years old according to National Law no. 27447.^{10,11}

In a study carried out to establish the variability in brain death protocols based on neurological criteria in the field of pediatrics among children's hospitals in the United States,¹¹ and compared with the 2011 guidelines,¹² 15% performed ancillary tests in all patients and 15% performed complementary tests that have not been validated in pediatrics.¹¹

The recommendation is to have a minimum number of documented tests, approved by a legal guardian, and a theoretical examination for the certification of the physician to diagnose cerebral

circulatory arrest to support the legal diagnosis of brain death.¹³

In relation to the sample presented in this study, all surveyed participants use TCD ultrasound findings to guide treatments, compared to 74% of those surveyed in the study by LaRovere et al.,³ in spite of the lack of published data showing an impact on outcomes. Further research studies are required to assess the impact on outcomes based on findings and any changes implemented.

One of the limitations of this study is that there is no registry of PICUs in Argentina, so providers from only 23 facilities were contacted. Most likely, there are other facilities where TCD ultrasounds are carried out.

A strength of this study is that surveys were answered by the representatives of neurocritical care from each surveyed facility, whose training in TCD ultrasound was similar.

CONCLUSION

At least 20 PICUs in Argentina use TCD ultrasound in neurocritical patients. All surveyed participants use TCD ultrasound findings to decide on treatment or management. Half of the surveyed participants are little satisfied with their training in the pediatric field. The test results are not used for research purposes. ■

Supplementary material available at:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2022/2408_CB_Figueroa_Annex.pdf

REFERENCES

1. AriasLópezMDP, BoadaN, FernándezA, FernándezAL, et al. Performance of the Pediatric Index of Mortality 3 Score in PICUs in Argentina: A Prospective, National Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(12):e653-61.
2. LaRovere KL, O'Brien NF. Transcranial Doppler Sonography in Pediatric Neurocritical Care: A Review of Clinical Applications and Case Illustrations in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Ultrasound Med.* 2015; 34(12):2121-32.
3. LaRovere KL, Tasker RC, Wainwright M, Reuter-Rice K, et al. Transcranial Doppler Ultrasound during Critical Illness in Children: Survey of Practices in Pediatric Neurocritical Care Centers. *Pediatr Crit Care Med.* 2020; 21(1):67-74.
4. Robba C, Cardim D, Sekhon M, Budohoski K, Czosnyka M. Transcranial Doppler: a stethoscope for the brain-neurocritical care use. *J Neurosci Res.* 2018; 96(4):720-30.
5. Abecasis F, Oliveira V, Robba C, Czosnyka M. Transcranial Doppler in pediatric emergency and intensive care unit: A case series and literature review. *Childs Nerv Syst.* 2018; 34(8):1465-70.
6. Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos-Sociedad Argentina de Pediatría, Capítulo Terapia Intensiva Pediátrica-Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Normas de categorización, organización y funcionamiento de las Unidades de Cuidados Intermedios Pediátricos en

- los establecimientos asistenciales. Parte I: Categorización - Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Nivel 1. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(3):284-90.
7. Neira P, Monteverde E, Pérez A, Morales G, Landry L. Estado actual del soporte neurológico crítico en pediatría en la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(3):204-9.
 8. O'Brien N, Reuter-Rice K, Wainwright M, Kaplan S, et al. Practice Recommendations for Transcranial Doppler Ultrasonography in Critically Ill Children in the Pediatric Intensive Care Unit: A Multidisciplinary Expert Consensus Statement. *J Pediatr Intensive Care*. 2021; 10(2):133-42.
 9. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004; 62(9):1468-81.
 10. Ley Nacional N° 27.447 de Trasplante de Órganos, Tejidos y Células. Resolución 716/2019. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Artículos 36 y 37. Boletín Oficial de la República Argentina. Ciudad de Buenos Aires, 25 de abril de 2019.
 11. Francoeur C, Weiss MJ, MacDonald JM, Press C, et al. Variability in Pediatric Brain Death Determination Protocols in the United States. *Neurology*. 2021; 97(3):e310-9.
 12. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M, Committee for Determination of Brain Death in Infants Children. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations-executive summary. *Ann Neurol*. 2012; 71(4):573-85.
 13. Grupo de Consenso en Doppler Transcraneano en el Diagnóstico de Muerte Encefálica. Consenso Latinoamericano sobre el uso del Doppler transcraneal en el diagnóstico de muerte encefálica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014; 26(3):240-52.

Principios básicos de ecografía pulmonar en neonatología

Basic notions of lung ultrasound in neonatology

Silvia Fernández Jonusas^a , Carolina M. Cribioli^a , Alejandra S. De Gregorio^a ,
Carolina Giudice^a , Gonzalo Mariani^a , Cecilia M Acosta^b 

RESUMEN

La ecografía pulmonar (EP) ha ganado terreno en el diagnóstico de la mayoría de las patologías respiratorias presentes desde el nacimiento. Es altamente sensible a las variaciones del contenido de aire y fluidos pulmonares, y constituye un verdadero densitómetro del parénquima pulmonar con una sensibilidad superior a la de los estudios radiológicos. Es no invasiva, rápida, fácil de realizar junto a la cama del paciente y, a diferencia de la radiología convencional, no presenta riesgos de radiación. Además, nos proporciona información dinámica en tiempo real en una variedad de entornos neonatales y, al igual que las evaluaciones del corazón y el cerebro, puede ser realizada por el neonatólogo. El objetivo de esta publicación es mostrar los principales artefactos e imágenes que se pueden encontrar en la EP neonatal, así como los diferentes patrones de aireación, y destacar su utilidad en el estudio de los trastornos respiratorios más frecuentes del neonato.

Palabras clave: pulmón, diagnóstico por imágenes, recién nacido, trastornos respiratorios.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e246>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e246>

Cómo citar: Fernández Jonusas S, Cribioli CM, De Gregorio AS, Giudice C, et al. Principios básicos de ecografía pulmonar en neonatología. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):e246-e254.

- Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Hospital Privado de la Comunidad, Mar del Plata, Argentina.

Correspondencia:

Silvia Fernández Jonusas:
silvia.fernandez@hiba.org.ar

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 12-1-2022

Aceptado: 19-5-2022

INTRODUCCIÓN

La ecografía pulmonar (EP) ha ganado consenso como una herramienta segura para el diagnóstico de diferentes patologías pulmonares del recién nacido (RN). La Sociedad Europea de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales (ESPNIC) publicó recientemente las guías en ultrasonido en el lugar de atención (*Point of Care Ultrasound*), en las que se destaca la utilidad de la EP para el diagnóstico de las principales patologías respiratorias en el neonato y paciente pediátrico.¹

La curva de aprendizaje para realizar EP es rápida y menos exigente que para realizar ecografía en otros órganos; sin embargo, es necesario un entrenamiento supervisado y riguroso para evitar errores diagnósticos. La implementación de la EP para el diagnóstico y seguimiento de las diferentes patologías neonatales posee un beneficio adicional y relevante en esta población, en la cual existe un riesgo incrementado a la inducción de cáncer cuando se los expone a la radiación, en comparación con la población adulta.² En los últimos años, la auscultación pulmonar está siendo reemplazada por la visualización del pulmón, de manera que la EP se considera el “estetoscopio del nuevo milenio”.³

Esta revisión tiene como objetivo describir los principios básicos de la EP para la obtención de imágenes y su aplicación en el diagnóstico diferencial de patologías respiratorias neonatales.

METODOLOGÍA DE ESTUDIO

La sonda lineal de alta frecuencia (6 a 13 MHz) es de elección para la exploración sonográfica del tórax

(debido a las dimensiones de la caja torácica del neonato), lo cual permite obtener una imagen con elevada resolución. Proponemos utilizar un seteo de la imagen con una profundidad de 3-4 cm y colocar el foco a nivel de la línea pleural.

El examen sonográfico del pulmón en el neonato se realiza dividiendo cada hemitórax en áreas anterior, lateral y posterior, trazando las siguientes líneas: paraesternal, axilar anterior, axilar posterior y paravertebral.⁴ Brat y cols., describieron tres áreas de estudio en cada hemitórax: anterior-superior, anterior-inferior y lateral para predecir la necesidad de surfactante en RN⁵ (Figura 1). Se aconseja utilizar gel ecográfico entibiado para mayor confort del neonato. Dado que las imágenes que se obtienen (por las características anatómicas del pulmón) serán ecográficamente indiferenciadas, es importante consignar la zona explorada y el decúbito del paciente.

Principales modos ecográficos

- Modo bidimensional (B): empleado más frecuentemente; permite identificar los signos dinámicos y diagnosticar las principales patologías pulmonares.
- Modo M: consiste en el análisis de un punto a través del tiempo.
- Doppler color: identifica el flujo sanguíneo en consolidaciones.

ESTUDIO SONOGRÁFICO DEL TÓRAX

Lichtenstein basó el estudio sonográfico del tórax en siete principios básicos:⁶

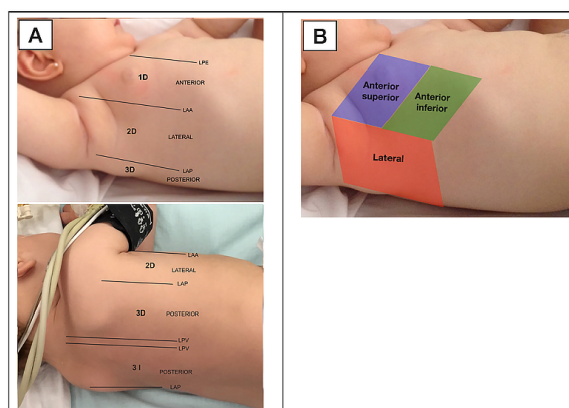
1. La EP requiere de un ecógrafo con modo B y transductor lineal de alta frecuencia.

2. Los principales artefactos aparecen por la mezcla aire-líquido dentro del tórax, por ende, la posición del paciente debe ser especificada para la interpretación de estos.
3. Es importante estandarizar los puntos de análisis.
4. Todos los signos nacen desde la línea pleural que aparece por debajo de las líneas hiperecoicas que representan las corticales de las costillas.
5. La EP pulmonar se basa principalmente en artefactos (habitualmente considerados indeseables, acá son útiles).
6. La mayoría de los signos son dinámicos.
7. Casi todos los trastornos agudos del tórax se presentan en contacto con la superficie. Esto explica el potencial de la EP.

Al colocar el transductor ecográfico sobre la pared torácica, se obtienen imágenes que resultan de la interacción del haz ultrasónico con la pleura y el parénquima pulmonar, lo cual genera artefactos horizontales y verticales de diferente ecogenicidad. La marcada diferencia en la impedancia acústica existente entre los tejidos blandos de la pared torácica y el parénquima pulmonar normalmente aireado impide la formación de una imagen real y determina la aparición de artefactos, ocasionados por la reflexión de la pared torácica sobre la línea pleural.^{6,7}

Las líneas A son los principales artefactos horizontales (caracterizados por ser líneas hiperecoicas) que se repiten y aparecen dispuestas a una distancia equidistante idéntica a la distancia existente entre la piel y la pleura. Constituyen un artefacto que está dado por la reverberación del sonido sobre la superficie pleural. De esta manera,

FIGURA 1. A: áreas de examinación en neonatos y lactantes: anterior, lateral y posterior, divididas por las líneas paraesternal (LPE), axilar anterior (LAA), axilar posterior (LAP) y paravertebral (LPV) en ambos hemitórax. En niños mayores, dichas áreas se subdividen en superior e inferior; B: áreas anterior-superior, anterior-inferior y lateral en cada hemitórax



la pleura actúa como el “espejo del pulmón”.⁸

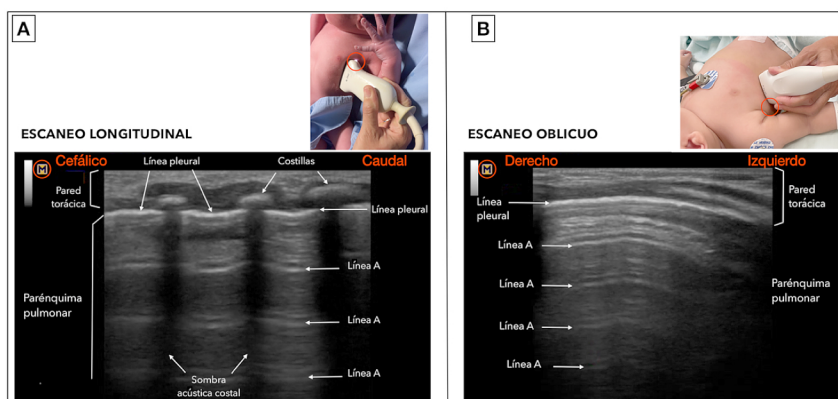
El examen debe iniciarse colocando la sonda en posición longitudinal con el *notch* (referencia del transductor) orientado en dirección cefálica para obtener una imagen en la cual las estructuras más cefálicas estarán a la izquierda de la pantalla. En la pared torácica se observarán líneas hiperecoicas que corresponden a las corticales de las costillas; por debajo aparecerá otra línea hiperecoica que representa la pleura parietal y visceral. En neonatos, debido a que las costillas son mayormente cartilagosas, es posible visualizar la línea pleural hiperecoica por debajo de las sombras acústicas costales. Durante el ciclo respiratorio, en condiciones normales, la pleura presenta un movimiento que se observa utilizando el modo B, denominado el signo del deslizamiento pulmonar (*lung sliding*) en ambos hemitórax, el cual indica el deslizamiento de la pleura parietal sobre la visceral. Por debajo de la línea pleural, se observa la presencia de líneas A, artefactos horizontales hiperecoicos. Si aplicamos el modo M, se distinguen dos zonas que configuran el signo de la playa (*seashore sign*): la parte superior corresponde a la pared torácica formada por líneas horizontales paralelas y la inferior, desde la pleura (de aspecto granulado como arena de playa), representa el parénquima pulmonar aireado.^{6,7} Posteriormente, rotamos la sonda hasta posicionarla paralela a dos costillas, en posición oblicua, de modo que obtendremos una imagen completa de la línea pleural y el parénquima pulmonar, sin visualizar las sombras acústicas costales (*Figura 2*).^{7,8} Cuando existe intubación endobronquial, se observa ausencia de

deslizamiento pulmonar y aparición del signo del pulso pulmonar en ese hemitórax, generado por la transmisión del latido cardíaco en el pulmón atelectasiado.

Al disminuir el contenido de aire en el parénquima pulmonar e incrementarse la cantidad de fluidos o el depósito de células en los septos interlobulares y el intersticio, aparecen artefactos verticales de reverberación llamados líneas B (*Figura 3*).^{6,7,9} Estas líneas constituyen el signo sonográfico de la pérdida de aireación pulmonar, caracterizadas por ser verticales, hiperecoicas y bien definidas. Se originan en la línea pleural y se dirigen hasta el límite inferior de la imagen, borran las líneas A y poseen un movimiento sincrónico con el desplazamiento pleural.¹ Se considera patológico cuando encontramos tres o más líneas B en un escaneo longitudinal. Pueden estar presentes en diferentes patologías, como enfermedades cardíacas congénitas, insuficiencia cardíaca, neumonía, atelectasias y enfermedades pulmonares neonatales.^{7,9} Sin embargo, las líneas B aisladas o no confluentes pueden estar presentes en RN sanos en las primeras horas de vida durante el período transicional.⁴

Por el contrario, cuando la pérdida de aireación es completa, desaparece la diferencia de impedancia acústica entre ambos tejidos, de modo que se genera una imagen real con elevada resolución que identifica la consolidación pulmonar (*Figura 3*). La EP actúa de esta manera como un verdadero densitómetro del parénquima pulmonar; a medida que disminuye su aireación, incrementa su densidad y la imagen artefactual se convierte en una imagen real.⁷

FIGURA 2. Imágenes obtenidas con sonda lineal A: escaneo longitudinal donde se observa pared torácica, costillas, línea pleural y líneas A; B: escaneo oblicuo: posicionando la sonda en el espacio intercostal entre la costilla superior e inferior. El círculo rojo indica la posición del notch en el escaneo



PATRONES SONOGRÁFICOS EN LAS DIFERENTES PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS DEL NEONATO

Neumotórax

El neumotórax es la presencia de aire en la cavidad pleural. Puede aparecer en RN con dificultad respiratoria y es potencialmente mortal. La EP posee mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico temprano de neumotórax en neonatos –comparada con la radiografía de tórax (RXT)^{9,10}– lo cual permite además realizar el diagnóstico de manera más rápida que la RXT (5,3 minutos versus 11,7 minutos [$p < 0,001$] respectivamente) con una sensibilidad

y especificidad del 100 %.¹¹

Para el diagnóstico, el examen debe iniciarse con el paciente en posición supina, comenzando por las áreas torácicas anteriores (con la sonda en posición longitudinal) reconociendo en modo B la cortical de las costillas, por debajo la línea pleural y descartando los tres signos con elevado valor predictivo negativo: presencia de deslizamiento pulmonar, presencia del signo del pulso (movimiento sincrónico de la línea pleural con el latido cardíaco del paciente) y presencia de líneas B, debido a que dichas líneas surgen de la pleura visceral.⁷ Posteriormente, desplazando la sonda hacia el lateral, se visualiza el signo

FIGURA 3. A: líneas B. Patrón histológico que evidencia engrosamiento de septos alveolares y su correlación sonográfica representada por artefactos verticales denominados líneas B (*). B: consolidación pulmonar, se observa área subpleural hipocóica con ecotextura similar al hígado, broncogramas aéreos hiperecóicos

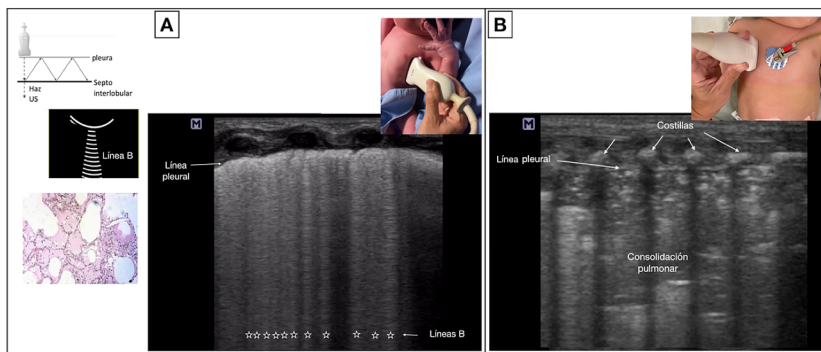
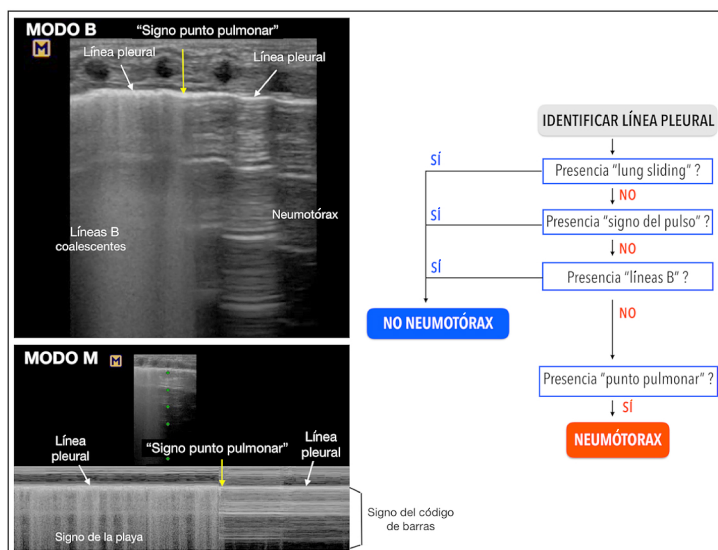


FIGURA 4. Algoritmo propuesto para el diagnóstico ecográfico de neumotórax. Escaneo en modo B se observa signo del punto pulmonar. En la parte inferior, imagen en modo M evidencia el signo del código de barras y el punto pulmonar



de punto pulmonar que indica la extensión del neumotórax que corresponde a la transición entre la zona de parénquima pulmonar –donde la pleura visceral está en contacto con la pleura parietal (presencia de deslizamiento pulmonar)– y la zona donde la pleura visceral se ha retraído debido a la presencia de aire entre dicha pleura y la pleura parietal (ausencia de deslizamiento pulmonar).^{4,6,7} El modo M evidencia la ausencia del signo de la playa (aspecto granulado que representa el pulmón) y la aparición del signo del código de barras o signo de la estratosfera, el cual se observa como líneas paralelas, debido a la presencia de aire entre ambas pleuras (Figura 4).⁶

Derrame pleural

La EP no solo permite realizar el diagnóstico de derrame pleural, detectando aún pequeñas cantidades de líquido (5-20 ml) con elevada sensibilidad y especificidad,⁶ sino también monitorizar su evolución, estimar el volumen y determinar el área donde realizar la toracocentesis ecoguiada, para así disminuir complicaciones asociadas.^{6,7} Posee mayor certeza para realizar el diagnóstico diferencial entre consolidación y derrame ante opacidades detectadas en RXT.⁷

El líquido se puede visualizar como una imagen anecoica entre la pleura parietal y la visceral; su ecogenicidad difiere de acuerdo a las características del derrame, de tal manera que en el trasudado se observa una imagen anecoica mientras que el exudado podrá ser anecoico o difusamente ecogénico con ecos internos. La presencia de septos de fibrina en derrames tabicados, característicos de neumonía bacteriana,

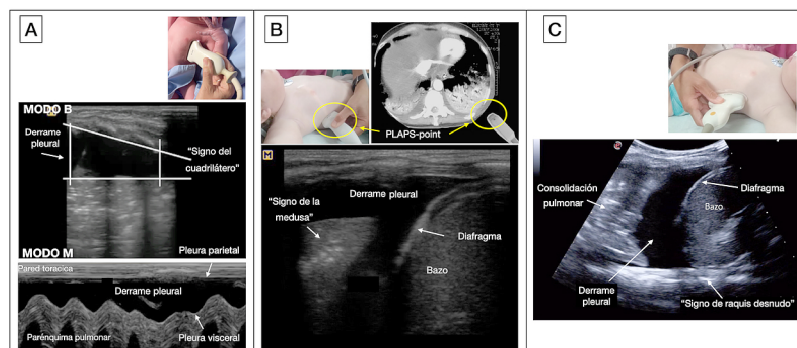
se visualizan con elevada resolución, tanto con EP como con tomografía de tórax.

Podemos examinar el derrame pleural utilizando sonda lineal, o *convex* cuando existen derrames extensos, colocando la sonda en el seno costodiafragmático (Figura 5). Lichtenstein propone en su protocolo BLUE (*Bedside Lung Ultrasound in Emergency*) un punto estandarizado para buscar el derrame pleural llamado punto postero-lateral síndrome pleural y/o alveolar (PLAPS *point*),⁶ limitado por dos líneas: una horizontal que se traza a nivel de la mamila y que se continúa posteriormente hasta la intersección con una línea vertical, que se corresponde con la línea axilar posterior. En este punto es posible detectar derrames pleurales y consolidaciones en el 90 % de los pacientes críticos.⁶

Signos sonográficos

1. Presencia de líquido anecoico /hipoecoico entre pleura parietal y visceral.
2. Signo del cuadrilátero: signo estático que aparece cuando se coloca la sonda lineal sobre el tórax en sentido longitudinal, donde la pleura parietal forma el borde superior; la sombra acústica de ambas costillas, delimitan los bordes laterales y el borde inferior está formado por una línea regular denominada línea pulmonar que representa la pleura visceral.
3. Signo del sinusoide: utilizando modo M, se observa el movimiento de aproximación y alejamiento de la pleura parietal y visceral durante el ciclo respiratorio.⁶
4. Signo de la medusa: movimiento ondulante

FIGURA 5. A: Escaneo con sonda lineal, derrame pleural en modo B: signo del cuadrilátero. En parte inferior, con modo M se observa signo del sinusoide. B: Imagen obtenida con sonda lineal en el punto postero-lateral síndrome pleural y/o alveolar (PLAPS-point) descrito por Lichtenstein,⁶ a nivel del seno costodiafragmático, se observa extenso derrame pleural en neonato asociado a atelectasia compresiva: signo de la medusa. C: Escaneo con sonda convex, a nivel del seno costodiafragmático, se observa derrame pleural, atelectasia compresiva y presencia del signo del raquis desnudo



del pulmón consolidado rodeado por el derrame.⁶

5. Signo del raquis desnudo: a nivel del seno costodiafragmático, el líquido del derrame pleural permite visualizar la columna vertebral torácica.

Consolidaciones pulmonares

Las consolidaciones aparecen cuando ocurre una pérdida completa de la aireación pulmonar. Pueden ser translobar –cuando se observa un área con ecogenicidad similar a la del hígado y presentan un límite regular– o no translobar (más frecuentes) como un área hipoeoica subpleural con un borde irregular denominado signo del borde fragmentado.⁶ Al ser una técnica de superficie, la EP solo detecta consolidaciones que contactan con la superficie pleural.^{7,8}

Signos sonográficos asociados a las consolidaciones:⁷

1. Imagen hipoeoica subpleural o ecotextura similar al hígado (patrón tisular).
2. Borde irregular, en forma de cuña o bordes romos.
3. Líneas B que se originan de consolidaciones subpleurales.
4. Broncogramas aéreos estáticos, dinámicos y fluidos. Los broncogramas aéreos se evidencian como estructuras tubulares hiperecoicas o lenticulares dependiendo de si se realiza una sección longitudinal o transversa del bronquio. Los broncogramas aéreos dinámicos altamente sugestivos de neumonía se visualizan como estructuras hiperecoicas que se movilizan con la inspiración, mientras que los estáticos son característicos de las atelectasias.
5. Patrón vascular dentro de la consolidación (visualizado con Doppler color) indica el *shunt* existente en el parénquima pulmonar consolidado.

Es mandatorio identificar el diafragma para realizar el correcto diagnóstico de consolidaciones pulmonares. Se pueden observar diferentes tipos de consolidaciones: neumonía, atelectasias obstructivas, compresivas, atelectasias inducidas por anestesia general (frecuentes especialmente en neonatos y lactantes) contusión pulmonar, tumores y embolismo pulmonar. El diagnóstico etiológico se establece contextualizando el hallazgo sonográfico con la clínica del paciente y otros métodos diagnósticos (Figura 6).

En pacientes en ventilación mecánica, la EP posee mayor certeza diagnóstica en detectar consolidaciones que la RXT.⁷ Un estudio realizado en neonatos reportó una sensibilidad del 100 % para la EP en el diagnóstico de atelectasias, mientras que la sensibilidad de la RXT fue del 75 %.¹²

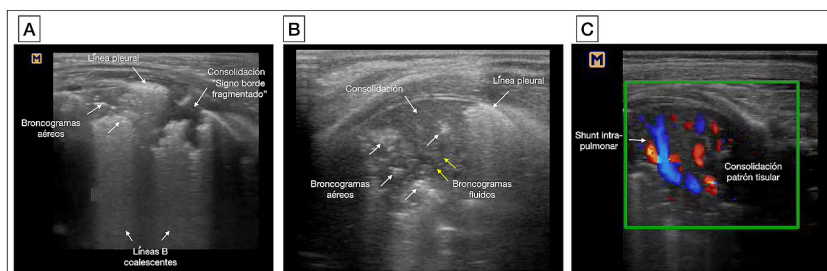
Síndrome intersticial

Las líneas B pueden estar presentes en enfermedades pulmonares neonatales como la displasia broncopulmonar, síndrome de aspiración meconial, taquipnea transitoria del neonato y síndrome de dificultad respiratoria (SDR). Dependiendo de la patología, pueden estar presentes en un hemitórax o en ambos.

Taquipnea transitoria del recién nacido

La taquipnea transitoria neonatal (TTN) se caracteriza por un retraso en el aclaramiento del líquido pulmonar. Copetti y Cattarossi describieron un signo sonográfico denominado doble punto pulmonar como signo patognomónico de la TTN (con una sensibilidad y especificidad del 100 %),¹³ caracterizado por presentar un patrón de líneas A en áreas superiores del tórax y líneas B coalescentes en áreas basales. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que dicho signo está presente solo en

FIGURA 6. Imágenes de consolidación pulmonar. A: consolidaciones subpleurales, se observa el signo del borde fragmentado. B: consolidación neumónica en neonato, presencia de broncogramas aéreos (flechas blancas) y fluidos (flecha amarilla). C: con Doppler color, se observa *shunt* en el parénquima pulmonar consolidado



el 38,4 % de los casos en las primeras 24 horas de vida.¹⁴ Dentro de los signos sonográficos típicos de la TTN, podemos mencionar la presencia de la línea pleural frecuentemente normal o engrosada, doble punto pulmonar (no constituye un criterio esencial) y líneas B numerosas no coalescentes en uno o ambos pulmones (Figura 7).

Síndrome de aspiración meconial

Enfermedad pulmonar debida a la aspiración de meconio. El patrón sonográfico se caracteriza

por presentar consolidaciones subpleurales, líneas B coalescentes y consolidaciones con broncogramas aéreos, con bordes irregulares que alternan con áreas respetadas, con distribución diferente en ambos pulmones.¹⁵

Síndrome de dificultad respiratoria

Es una de las enfermedades respiratorias neonatales más frecuentes. Los hallazgos sonográficos típicos son la presencia de irregularidad pleural con consolidaciones

FIGURA 7. A: RXT y EP de RN con TTN. A la izquierda se observa signo del doble punto pulmonar caracterizado por presencia de líneas A en regiones superiores y líneas B coalescentes en áreas inferiores. A la derecha, escaneo con numerosas líneas B, no coalescentes. B: RXT y EP de RN pretérmino con SDR. EP evidencia a la izquierda patrón de líneas B coalescentes con apariencia de "pulmón blanco" asociadas a consolidaciones subpleurales, a la derecha consolidación extensa con broncogramas aéreos

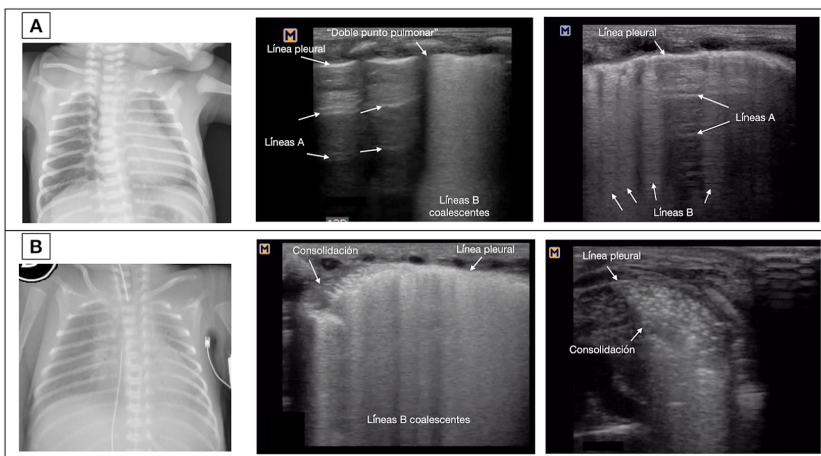
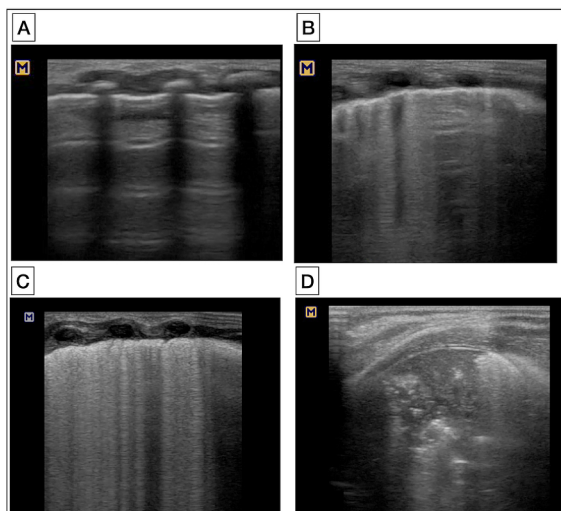


FIGURA 8. Imágenes obtenidas con sonda lineal. Patrones de aireación pulmonar. A: puntaje = 0 aireación normal; B: puntaje = 1 pérdida de aireación moderada; C: puntaje = 2 pérdida de aireación grave; D: puntaje = 3 pérdida de aireación completa



subpleurales, líneas B coalescentes con apariencia de “pulmón blanco”, compromiso bilateral y ausencia de áreas respetadas (Figura 7). Numerosos estudios han destacado la utilidad de la EP en el diagnóstico y seguimiento de neonatos con SDR. En una reciente revisión, Corsini reportó una sensibilidad del 96,7 % y una especificidad del 100 % de la EP para el diagnóstico de SDR en RN, de modo que se encontró una concordancia del 96,7 %, si se considera la RXT como estándar de oro.⁴

APLICACIÓN CLÍNICA

La EP permite realizar una evaluación semicuantitativa de la aireación pulmonar utilizando el puntaje de aireación descrito previamente en adultos.^{7,16} Se debe examinar cada hemitórax dividiéndolo en tres regiones (anterior, lateral y posterior) o siguiendo las áreas de escaneo descritas por Brat,⁴ según señalamos en la figura 1. En cada una de estas regiones, se deberá identificar alguno de los siguientes patrones sonográficos para establecer el puntaje final (Figura 8):^{4,7,16}

1. *Pulmón normalmente aireado* (puntaje aireación = 0): Presencia de líneas A, deslizamiento pulmonar bilateral.
2. *Pérdida moderada de la aireación pulmonar* (puntaje aireación = 1): aparición de líneas B, 3 o más líneas B que ocupen menos del 50 % del área de escaneo.
3. *Pérdida grave de la aireación pulmonar* (puntaje aireación = 2): presencia de líneas B coalescentes que ocupen más del 50 % del área de escaneo, “pulmón blanco”. Pueden asociarse a línea pleural irregular y consolidaciones subpleurales pequeñas.
4. *Pérdida completa de la aireación* (puntaje aireación = 3): consolidación pulmonar.

Recientemente, Raimondi ha definido la EP como una “herramienta funcional”, ya que permite monitorizar la progresión de una enfermedad y decidir una conducta terapéutica.¹⁷ De esta manera, la EP posibilita obtener un puntaje de aireación, semicuantitativo que permite predecir en neonatología la necesidad de soporte ventilatorio,^{1,18,19} así como también guiar la terapia con surfactante,^{5,20} evaluar la respuesta a la restricción de fluidos y a la aplicación de maniobras de reclutamiento alveolar.¹

CONCLUSIONES

La EP ha ganado consenso como una herramienta segura, no invasiva y libre de

radiación, que permite al neonatólogo no solo realizar un examen del estado respiratorio de manera rápida y al pie de la cama, sino también interpretar sus hallazgos y repetir el examen monitorizando la respuesta a diferentes estrategias terapéuticas. La implementación de la EP en la práctica diaria permite el diagnóstico de los principales trastornos respiratorios del RN con elevada certeza diagnóstica, lo cual posibilita reducir en neonatos la exposición a radiación ionizante ocasionada por la RXT.

Los hallazgos sonográficos deben ser siempre integrados con la clínica del paciente, así como también con otros métodos diagnósticos. ■

REFERENCIAS

1. Singh Y, Tissot C, Fraga MV, Yousef N, et al. International evidence-based guidelines on Point of Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Critical Care*. 2020; 24(1):65.
2. Hall EJ. Lessons we have learned from our children: cancer risks from diagnostic radiology. *Pediatr Radiol*. 2002; 32(10):700-6.
3. Copetti R. Is lung ultrasound the stethoscope of the new millennium? Definitely yes! *Acta Med Acad*. 2016; 45(1):80-1.
4. Corsini I, Parri N, Ficial B, Dani C. Lung ultrasound in the neonatal intensive care unit: Review of the literature and future perspectives. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(7):1550-62.
5. Brat R, Yousef N, Klifa R, Reynaud S, et al. Lung ultrasonography score to evaluate oxygenation and surfactant need in neonates treated with continuous positive airway pressure. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(8):e151797.
6. Lichtenstein DA, Mauriat P. Lung ultrasound in the critically ill neonate. *Curr Pediatr Rev*. 2012; 8(3):217-23.
7. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012; 38(4):577-91.
8. Volpicelli G. Lung sonography. *J Ultrasound Med*. 2013; 32(1):165-71.
9. Deng BY, Li N, Wu WS, He XG, et al. Use of Neonatal Lung Ultrasound for the Early Detection of Pneumothorax. *Am J Perinatol*. 2020; 37(9):907-13.
10. Cattarossi L, Copetti R, Brusa G, Pintaldi S. Lung Ultrasound Diagnostic Accuracy in Neonatal Pneumothorax. *Can Respir J*. 2016; 2016:6515069.
11. Raimondi F, Rodríguez Fanjul J, Aversa S, Chirico G, et al. Lung Ultrasound for Diagnosing Pneumothorax in the Critically Ill Neonate. *J Pediatr*. 2016; 175:74-8.
12. Liu J, Chen SW, Liu F, Li QP, et al. The diagnosis of neonatal pulmonary atelectasis using lung ultrasonography. *Chest*. 2015; 147(4):1013-9.
13. Copetti R, Cattarossi L. The “double lung point”: An ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn. *Neonatology*. 2007; 91(3):203-9.
14. Raimondi F, Yousef N, Rodríguez Fanjul J, De Luca D, et al. A Multicenter Lung Ultrasound Study on Transient Tachypnea of the Neonate. *Neonatology*. 2019; 115(3):263-8.
15. Piastra M, Yousef N, Brat R, Manzoni P, et al. Lung ultrasound findings in meconium aspiration syndrome. *Early Hum Dev*. 2014; 90(Suppl 2):S41-3.

16. Soummer A, Perbet S, Brisson H, Arbelot C, et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress. *Crit Care Med.* 2012; 40(7):2064-72.
17. Raimondi F, Yousef N, Migliaro F, Capasso L, De Luca D. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: classification into descriptive and functional applications. *Pediatr Res.* 2021; 90(3):524-31.
18. Raimondi F, Migliaro F, Sodano A, Ferrara T, et al. Use of neonatal chest ultrasound to predict noninvasive ventilation failure. *Pediatrics.* 2014; 134(4):e1089-94.
19. Raimondi F, Migliaro F, Sodano A, Umbaldo A, et al. Can neonatal lung ultrasound monitor fluid clearance and predict the need of respiratory support? *Crit Care.* 2012; 16(6):R220.
20. Perri A, Tana M, Riccardi R, Iannotta R, et al. Neonatal lung ultrasonography score after surfactant in preterm infants: a prospective observational study. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55(1):116-21.

Basic notions of lung ultrasound in neonatology

Silvia Fernández Jonusas^a , Carolina M. Cribioli^a , Alejandra S. De Gregorio^a ,
Carolina Giudice^a , Gonzalo Mariani^a , Cecilia M Acosta^b 

ABSTRACT

Lung ultrasound (LU) has gained ground in the diagnosis of most respiratory conditions present since birth. It is highly sensitive to variations in air content and pulmonary fluids and functions as a true densitometer of the lung parenchyma with a sensitivity superior to that of radiological studies. A LU is a non-invasive, fast and easy tool that can be used at the patient's bedside and, unlike conventional radiology, does not pose risks of radiation. In addition, a LU provides real-time dynamic information in a variety of neonatal settings and, like heart and brain examinations, can be performed by the neonatologist. The objective of this article is to describe the main artifacts and images that can be found in the neonatal LU, as well as the different aeration patterns, and to highlight their usefulness in the study of the most frequent respiratory disorders of neonates.

Key words: lung, imaging tests, newborn, respiratory disorders.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e246>

To cite: Fernández Jonusas S, Cribioli CM, De Gregorio AS, Giudice C, et al. Basic notions of lung ultrasound in neonatology. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):e246-e254.

- a. Hospital Italiano de Buenos Aires, the City of Buenos Aires, Argentina.
- b. Hospital Privado de la Comunidad, Mar del Plata, Argentina.

E-mail address:

Silvia Fernández
Jonusas:
silvia.fernandez@hiba.org.ar

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 1-12-2022

Accepted: 5-19-2022

INTRODUCTION

Lung ultrasound (LU) has gained consensus as a safe tool for the diagnosis of different pulmonary conditions in newborn infants (NBIs). The European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) recently published the guidelines on point of care ultrasound (POCUS), which mention the usefulness of the LU for the diagnosis of the main respiratory diseases in neonates and pediatric patients.¹

The learning curve for performing LUs is fast and less demanding than for performing ultrasounds on other organs; however, supervised and rigorous training is required to prevent diagnostic errors. The implementation of the LU for the diagnosis and follow-up of different neonatal diseases offers an additional and relevant benefit in this population, who poses an increased risk for cancer when exposed to radiation, compared to the adult population.² In recent years, lung auscultation is being replaced by lung visualization, so that LU is considered the "stethoscope of the new millennium."³

The objective of this review is to describe the basic notions of LU imaging and its use in the differential diagnosis of neonatal respiratory diseases.

STUDY METHODOLOGY

The high-frequency linear probe (6 to 13 MHz) is the probe of choice for the ultrasound exploration of the chest (due to the size of the newborn's rib cage), which allows obtaining a high-resolution image. We suggest setting the image depth at 3–4 cm and positioning the focus at the level of the pleural line.

The ultrasound examination of the lung in the neonate is performed by dividing each lung into anterior, lateral, and posterior areas, tracing the following lines: parasternal, anterior axillary, posterior axillary, and paravertebral.⁴ Brat et al., described 3 examination areas for each lung: upper-anterior, lower-anterior, and lateral, to predict the need for surfactant administration in NBIs⁵ (Figure 1). It is recommended to use warm ultrasound gel to avoid NBI discomfort. Since the images obtained cannot be differentiated (due to the anatomical characteristics of the lung), it is important to note the area explored and the patient's position.

Main ultrasound modes

- B-mode (two-dimensional mode): the most common; it allows identifying dynamic signs and diagnosing the most important pulmonary diseases.
- M-mode: it allows studying a point over time.
- Color Doppler: it identifies blood flow in consolidations.

ULTRASOUND EXAMINATION OF THE CHEST

Lichtenstein based ultrasound chest examination on 7 simple principles:⁶

1. LU requires a B-mode ultrasonograph and a high-frequency linear transducer.
2. The main artifacts arise from air and fluids mixing within the thorax; therefore, the

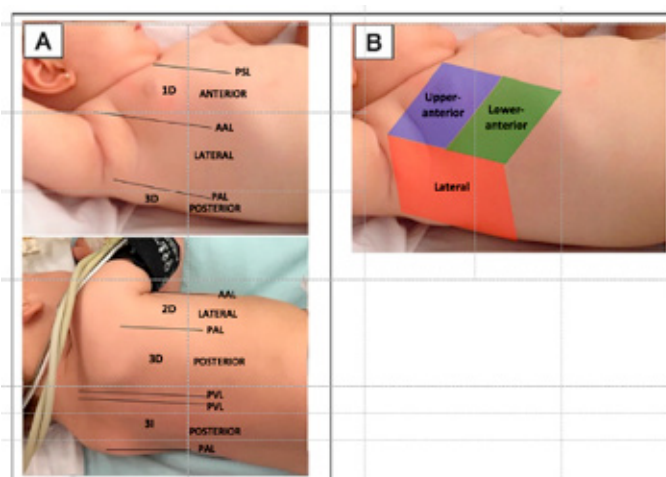
patient's position should be specified for result interpretation.

3. It is important to have standardized points of analysis.
4. All signs of LU arise from the pleural line, which is below the hyperechoic lines that represent the rib.
5. LU is mainly based on artifacts (usually deemed undesirable, here they are useful).
6. Most signs are dynamic.
7. Almost all chest disorders occur in contact with the surface. This explains the potential of LU.

When the ultrasound transducer is placed on the chest wall, images are obtained as a result of the interaction of the ultrasound beam with the pleura and the lung parenchyma, which generates horizontal and vertical artifacts of varying echogenicity. The marked difference in acoustic impedance between the soft tissues of the chest wall and the normally-aerated lung parenchyma prevents the formation of a true image and leads to artifacts caused by the reflection of the chest wall on the pleural line.^{6,7}

The A-lines are the main horizontal artifacts (characterized as hyperechoic lines) that are repeated and appear arranged at an equal distance identical to the distance between the skin and the pleura. An A-line is an artifact that is given by the resonance on the pleural surface. In this way, the pleura acts as the "mirror of the lung."⁸

FIGURE 1. A: Examination areas in neonates and infants, anterior, lateral, and posterior, divided into parasternal line (PSL), anterior axillary line (AAL), posterior axillary line (PAL), and paravertebral line (PVL) in both lungs. In older children, these areas are sub-divided into upper and lower; B: Upper-anterior, lower-anterior, and lateral area in each lung



The examination should be started by placing the probe in a longitudinal position with the notch (transducer reference) in the cephalic direction to obtain an image in which the most cephalic structures will be to the left of the screen. Hyperechoic lines corresponding to the rib will be seen on the chest wall; below this, another hyperechoic line representing the parietal and visceral pleura will appear. In neonates, since the ribs are mostly cartilaginous, it is possible to visualize the hyperechoic pleural line below the acoustic shadows of the ribs. During the respiratory cycle, under normal conditions, the movement of the pleura is observed using the B-mode, called the lung sliding sign in both lungs, which indicates the sliding of the parietal pleura over the visceral pleura. Below the pleural line, you can see A-lines, horizontal hyperechoic artifacts. If the M-mode is used, 2 areas can be seen forming the seashore sign: the upper area corresponds to the chest wall formed by parallel horizontal lines and the lower area, arising from the pleura (with a sandy pattern), represents the aerated lung parenchyma.^{6,7} Subsequently, the probe is rotated until it is positioned parallel to 2 ribs, at an angle, so that a complete image of the pleural line and the lung parenchyma is obtained, without visualizing the acoustic shadows of the ribs (Figure 2).^{7,8} If endobronchial intubation occurs: absence of “lung sliding” is observed and “lung pulse sign” appears in this hemithorax, generated by the transmission of the heartbeat in the atelectatic lung.

As the air content in the lung parenchyma decreases and the amount of fluid or the cell deposit in the interlobular septa and interstitium increase, vertical reverberation artifacts called B-lines appear (Figure 3).^{6,7,9} These lines indicate an ultrasound sign of loss of lung aeration, and are characterized by being vertical, hyperechoic, and well-defined. They arise from the pleural line and are directed to the lower limit of the image, blur the A-lines, and show a synchronous movement with pleural sliding.¹ It is considered pathologic when 3 or more B-lines are observed in a longitudinal scan. B-lines may be present in different diseases, such as congenital heart disease, heart failure, pneumonia, atelectasis, and neonatal lung conditions.^{7,9} However, isolated or non-confluent B-lines may be present in healthy NBIs in the first hours of life during the transitional period.⁴

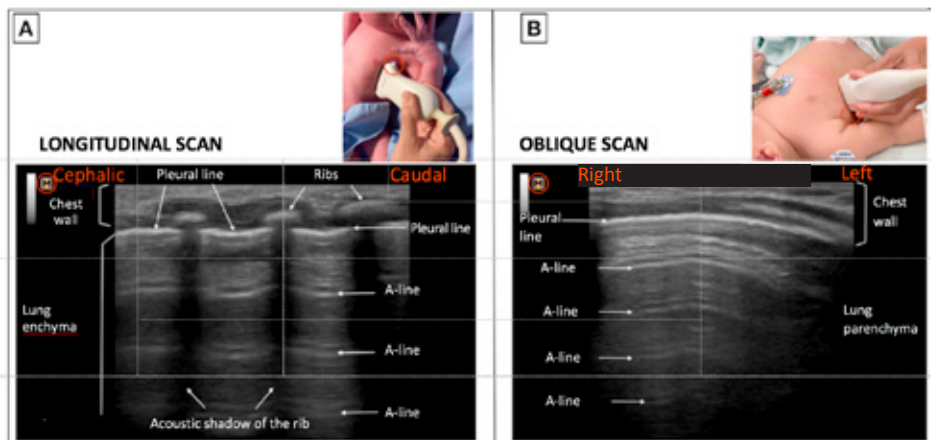
In contrast, when the loss of aeration is complete, the difference in acoustic impedance between both tissues disappears, thus generating a true, high-resolution image that identifies lung consolidation (Figure 3). Thus, the LU acts as a true densitometer of the lung parenchyma; as aeration decreases, density increases, and the artifact image becomes a real image.⁷

ULTRASOUND PATTERNS IN THE DIFFERENT RESPIRATORY DISEASES OF NEONATES

Pneumothorax

Pneumothorax is defined as the presence of air in the pleural cavity. It may develop in NBIs

FIGURE 2. Images obtained using a linear probe. A: Longitudinal scan showing chest wall, ribs, pleural line, and A-lines; B: Oblique scan: positioning the probe in the intercostal space between the upper and lower rib. The red circle indicates the notch's position in the scan



with respiratory distress and is life-threatening. A LU has a higher sensitivity and specificity in the early diagnosis of pneumothorax in neonates—compared to chest X-ray (CXR)—^{9,10} which also allows for a faster diagnosis than a CXR (5.3 minutes versus 11.7 minutes, respectively [$p < 0.001$]), with a 100% sensitivity and specificity.¹¹

For diagnosis, the examination should begin with the patient in the supine position, starting with the anterior thoracic areas (with the probe in longitudinal position) and identifying the

rib using the B-mode, below the pleural line, and discarding the 3 signs with a high negative predictive value: presence of the lung sliding sign, presence of the pulse sign (synchronous movement of the pleural line and the patient's heartbeat), and presence of B-lines, due to the fact that these arise from the visceral pleura.⁷ Subsequently, moving the probe to the side, the lung point sign is seen, which indicates the extension of the pneumothorax corresponding to the transition between the lung parenchyma—where the visceral pleura is in contact with the

FIGURE 3. A: B-lines. Histological pattern evidencing thickening of alveolar septa and its ultrasound correlation represented by vertical artifacts called B-lines (*). B: Lung consolidation, hypoechoic subpleural area with echotexture similar to the liver, hyperechoic air bronchograms

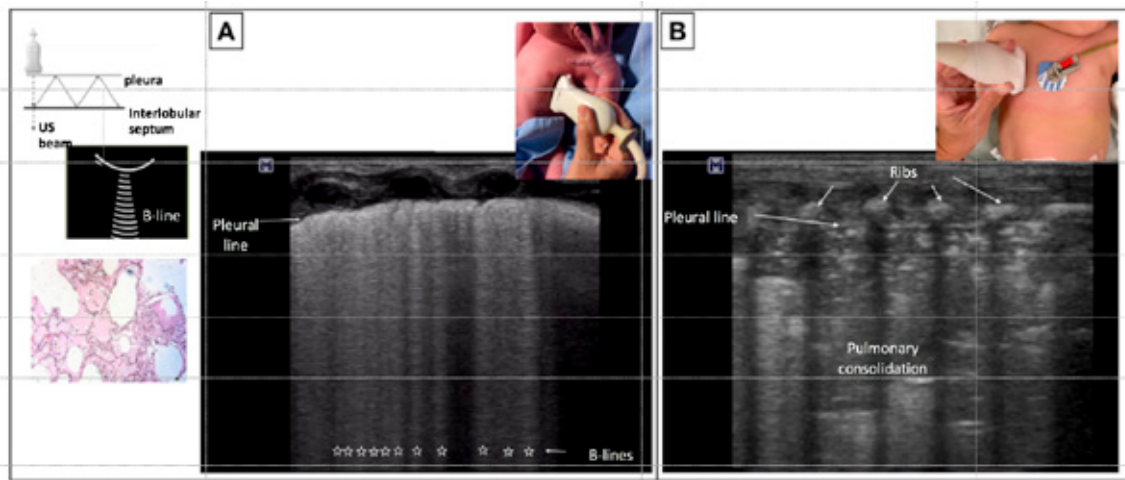
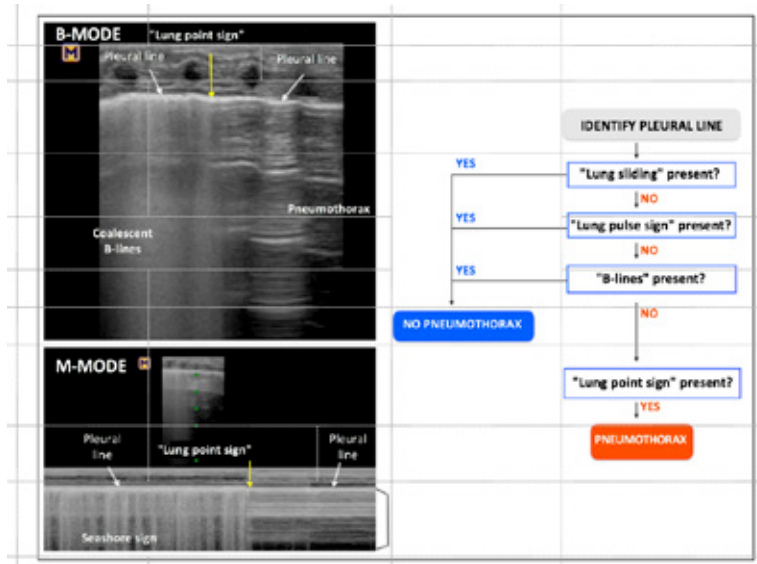


FIGURE 4. Proposed algorithm for the ultrasound diagnosis of pneumothorax. B-mode scan showing the lung point sign. The bottom image was obtained using the M-mode and shows the barcode sign and the lung point sign



parietal pleura (presence of lung sliding)– and the area where the visceral pleura has retracted due to the presence of air between the visceral pleura and the parietal pleura (absence of lung sliding).^{4,6,7} The M-mode evidences the absence of the seashore sign (sandy aspect representing the lung) and the appearance of the barcode sign or stratosphere sign, which is observed as parallel lines, due to the presence of air between both pleurae (*Figure 4*).⁶

Pleural effusion

A LU not only allows to diagnose pleural effusion by detecting even small amounts of fluid (5-20 mL), with a high sensitivity and specificity,⁶ but also to monitor its course by estimating pleural effusion volume and determining the area where to perform ultrasound-guided thoracentesis in order to reduce associated complications.^{6,7} A LU has greater certainty for the differential diagnosis between consolidation and effusion in the presence of opacities detected in the CXR.⁷

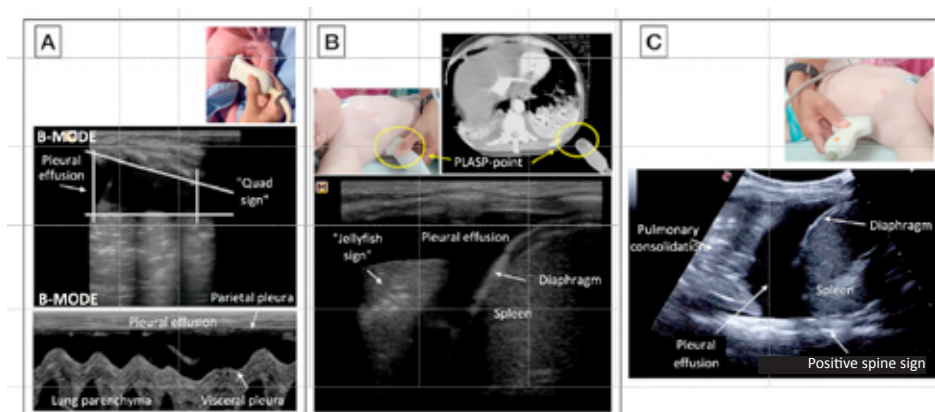
Fluid can be seen as an anechoic image between the parietal and visceral pleura; its echogenicity varies depending on effusion characteristics, such that the transudate appears as an anechoic image whereas the exudate may be seen as an anechoic or diffusely echogenic image with internal echoes. The presence of fibrin septa in septated effusion, typical of bacterial pneumonia, are seen with high resolution, both with the LU and the chest computed tomography.

The pleural effusion may be examined using a linear probe, or a convex probe in the case of extensive effusion, placing the probe on the costophrenic sinus (*Figure 5*). In his bedside lung ultrasound in emergency protocol (BLUE-protocol), Lichtenstein proposes using a posterolateral alveolar and/or pleural syndrome point (PLAPS-point),⁶ limited by 2 lines: a horizontal line at the level of the nipple that continues to the back until intersecting a vertical line, corresponding to the posterior axillary line. At this point, it is possible to detect pleural effusions and consolidations in 90% of critically ill patients.⁶

Ultrasound signs

1. Presence of anechoic/hypoechoic fluid between the parietal and visceral pleurae.
2. Quad sign: static sign that appears when the linear probe is placed longitudinally on the chest, where the parietal pleura forms the upper margin, the acoustic shadow of both ribs defines the lateral boundaries, and the lower boundary is formed by a regular line called pulmonary line that represents the visceral pleura.
3. Sinusoid sign: using the M-mode, the back and forth movement of the parietal and visceral pleura is observed during the respiratory cycle.⁶
4. Jellyfish sign: undulating movement of the consolidated lung surrounded by the effusion.⁶

FIGURE 5. A: Linear probe scan, pleural effusion in B-mode: quad sign. Lower area, M-mode shows the sinusoid sign. B: Image obtained with a linear probe at the postero-lateral alveolar and/or pleural syndrome point (PLAPS-point) described by Lichtenstein,⁶ at the level of the costophrenic sinus, showing extensive pleural effusion in a neonate associated with compressive atelectasis: jellyfish sign. C: Scan using a convex probe at the level of the costophrenic sinus, showing pleural effusion, compressive atelectasis, and presence of the thoracic spine sign



5. Positive spine sign: at the level of the costophrenic sinus, the pleural effusion fluid allows to see the thoracic spine.

Lung consolidations

A consolidation occurs when there is a complete loss of lung aeration. Lung consolidation may be translobar (an echogenicity pattern resembling that of liver with a regular margin) or non-translobar (more common, a hypoechoic subpleural area with an irregular margin known as the shred sign).⁶ Being a surface technique, LU only detects consolidations in contact with the pleural surface.^{7,8}

Ultrasound signs associated with consolidations:⁷

1. Hypoechoic subpleural image or liver-like echotexture (tissue pattern).
2. Irregular, wedge-shaped or blunt margins.
3. B-lines arising from subpleural consolidations.
4. Static, dynamic, and fluid air bronchograms. Air bronchograms are evidenced as hyperechoic or lenticular tubular structures depending on whether a longitudinal or transverse section of the bronchus is studied. Dynamic air bronchograms highly suggestive of pneumonia are seen as hyperechoic structures that move on inspiration, while static bronchograms are characteristic of atelectasis.
5. A vascular pattern within the consolidation (seen with color Doppler) indicates the existing shunt in the consolidated lung parenchyma.

It is mandatory to identify the diaphragm to make the correct diagnosis of lung consolidations. Different types of consolidations may be

observed: pneumonia, obstructive atelectasis, compressive atelectasis, atelectasis induced by general anesthesia (frequent especially in neonates and infants), pulmonary contusion, tumors, and pulmonary embolism. The etiologic diagnosis is established by contextualizing the ultrasound finding with the patient's clinical signs and symptoms and other diagnostic methods (Figure 6).

In mechanically ventilated patients LU should be considered as it is more accurate than CXR in the detection of consolidation.⁷ A study in neonates reported a sensitivity of 100% for LUs in the diagnosis of atelectasis, while the sensitivity of CXR was 75%.¹²

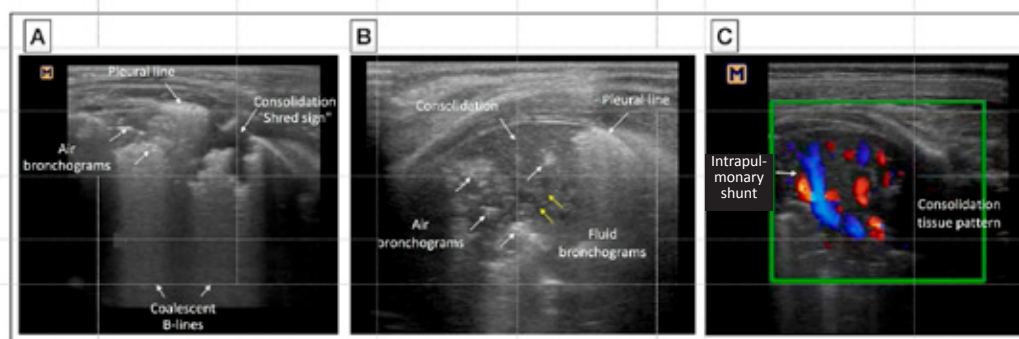
Interstitial syndrome

B-lines may be present in neonatal lung diseases, such as bronchopulmonary dysplasia, meconium aspiration syndrome, transient tachypnea of the newborn, and respiratory distress syndrome (RDS). Depending on the pathology, they may be present in one or both lungs.

Transient tachypnea of the newborn

Transient tachypnea of the newborn (TTN) is characterized by a delay in clearance of lung fluid. Copetti and Cattarossi described an ultrasound sign called the double lung point sign, pathognomonic of TTN (with a 100% sensitivity and specificity),¹³ characterized by a pattern of A-lines in the upper chest and coalescent B-lines in the basal areas. However, subsequent studies showed that this sign is present in only 38.4% of cases in the first 24 hours of life.¹⁴ The ultrasound

FIGURE 6. Lung consolidation images. A: Subpleural consolidations; the shred sign is observed. B: Lung consolidation in a neonate, presence of air bronchograms (white arrows) and fluids (yellow arrows). C: Color Doppler, consolidated pulmonary parenchymal shunt is observed



signs typical of TTN include the presence of an usually normal or thickened pleural line, the double lung point sign (which is not an essential criterion), and numerous, non-coalescent B-lines in one or both lungs (Figure 7).

Meconium aspiration syndrome

This is a lung disease caused by the aspiration of meconium. The ultrasound pattern is characterized by subpleural consolidations,

coalescent B-lines, and consolidations with air bronchograms, with irregular margins alternating with respected areas, with a varying distribution in both lungs.¹⁵

Respiratory distress syndrome

This is one of the most common neonatal respiratory diseases. Typical ultrasound findings include the presence of pleural irregularity with subpleural consolidations, coalescent

FIGURE 7. A: CXR and LU in a NBI with TTN. On the left, double lung point sign characterized by the presence of A-lines in upper regions and coalescent B-lines in lower areas. On the right, scan with numerous non-coalescent B-lines. B: CXR and LU in a preterm NBI with RDS. The LU shows, on the left, a pattern of coalescent B-lines with “white lung” appearance associated with subpleural consolidations and, on the right, extensive consolidation with air bronchograms

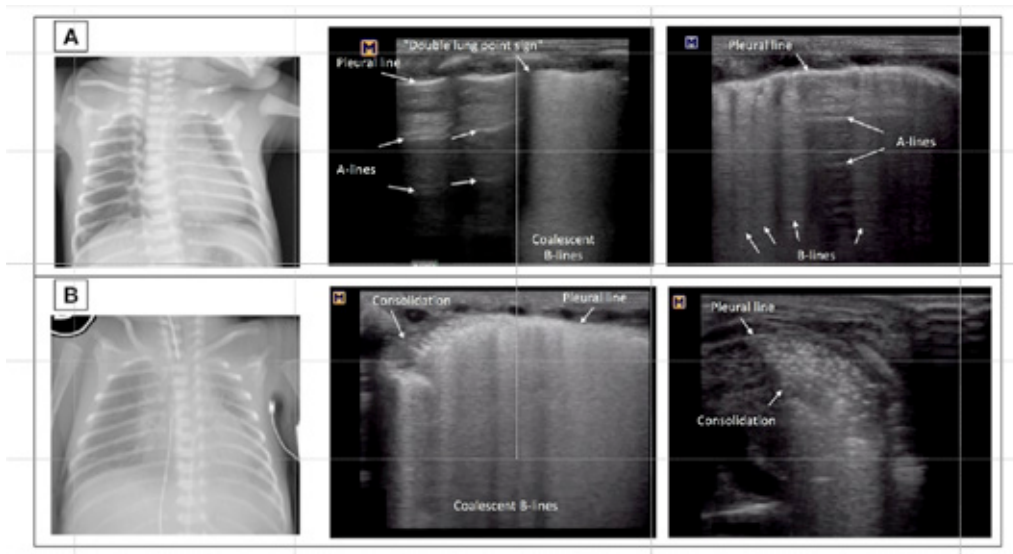
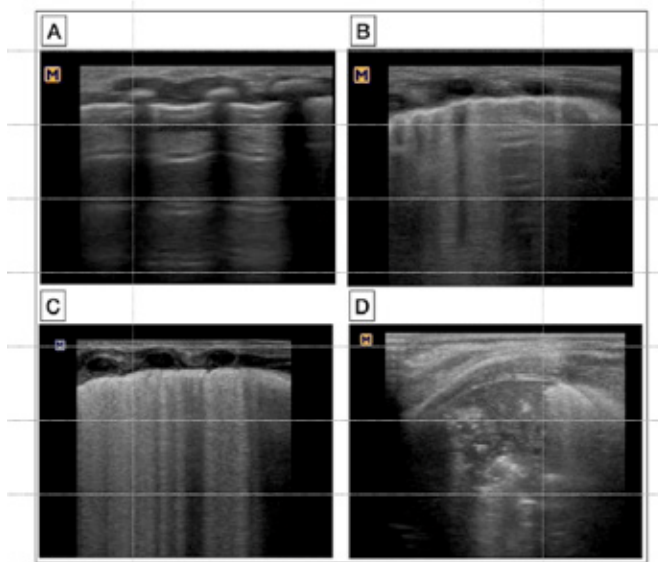


FIGURE 8. Images obtained using a linear probe. Lung aeration patterns. A: score = 0 normal aeration; B: score = 1 moderate loss of aeration; C: score = 2 severe loss of aeration; D: score = 3 complete loss of aeration



B-lines with “white lung” appearance, bilateral involvement, and absence of respected areas (Figure 7). Numerous studies have highlighted the usefulness of LU in the diagnosis and follow-up of neonates with RDS. In a recent review, Corsini reported that the LU has a sensitivity of 96.7% and a specificity of 100% for the diagnosis of RDS in NBIs, so that, when considering the CXR as the gold standard, agreement was 96.7%.⁴

CLINICAL IMPLEMENTATION

The LU allows a semi-quantitative assessment of lung aeration using the aeration score previously described in adults.^{7,16} Each lung should be examined by dividing it into 3 regions (anterior, lateral, and posterior) or following the scanning areas described by Brat,⁴ as shown in Figure 1. One of the following ultrasound patterns should be identified in each of these regions to establish the final score (Figure 8):^{4,7,16}

1. *Normally aerated lung (aeration score = 0):* presence of A-lines, bilateral lung sliding.
2. *Moderate loss of lung aeration (aeration score = 1):* emergence of B-lines, 3 or more B-lines occupying less than 50% of the scanning area.
3. *Severe loss of lung aeration (aeration score = 2):* presence of coalescent B-lines occupying more than 50% of the scanning area, “white lung.” They may be associated with an irregular pleural line and small subpleural consolidations.
4. *Complete loss of aeration (aeration score = 3):* lung consolidation.

Recently, Raimondi has defined the LU as a “functional tool”, since it allows monitoring the progression of a disease and decide on a therapeutic approach.¹⁷ In this way, the LU makes it possible to obtain a semi-quantitative aeration score that allows predicting the need for ventilatory support in neonatology,^{1,18,19} as well as guiding surfactant therapy,^{5,20} assessing the response to fluid restriction, and the implementation of alveolar recruitment maneuvers.¹

CONCLUSIONS

LU has gained consensus as a safe, non-invasive, and radiation-free tool that allows neonatologists not only to perform a rapid bedside examination of the respiratory status, but also to

interpret findings and repeat the examination by monitoring the response to different therapeutic strategies. The implementation of LU in daily practice allows the diagnosis of the most important respiratory disorders in NBIs with high accuracy, thus enabling a reduced exposure to the ionizing radiation from CXR in neonates.

Ultrasound findings should always be integrated with the patient’s clinical signs and symptoms, as well as with other diagnostic methods. ■





REFERENCES

1. Singh Y, Tissot C, Fraga MV, Yousef N, et al. International evidence-based guidelines on Point of Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Critical Care*. 2020; 24(1):65.
2. Hall EJ. Lessons we have learned from our children: cancer risks from diagnostic radiology. *Pediatr Radiol*. 2002; 32(10):700-6.
3. Copetti R. Is lung ultrasound the stethoscope of the new millennium? Definitely yes! *Acta Med Acad*. 2016; 45(1):80-1.
4. Corsini I, Parri N, Ficial B, Dani C. Lung ultrasound in the neonatal intensive care unit: Review of the literature and future perspectives. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(7):1550-62.
5. Brat R, Yousef N, Klifa R, Reynaud S, et al. Lung ultrasonography score to evaluate oxygenation and surfactant need in neonates treated with continuous positive airway pressure. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(8):e151797.
6. Lichtenstein DA, Mauriat P. Lung ultrasound in the critically ill neonate. *Curr Pediatr Rev*. 2012; 8(3):217-23.
7. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012; 38(4):577-91.
8. Volpicelli G. Lung sonography. *J Ultrasound Med*. 2013; 32(1):165-71.
9. Deng BY, Li N, Wu WS, He XG, et al. Use of Neonatal Lung Ultrasound for the Early Detection of Pneumothorax. *Am J Perinatol*. 2020; 37(9):907-13.
10. Cattarossi L, Copetti R, Brusa G, Pintaldi S. Lung Ultrasound Diagnostic Accuracy in Neonatal Pneumothorax. *Can Respir J*. 2016; 2016:6515069.
11. Raimondi F, Rodríguez Fanjul J, Aversa S, Chirico G, et al. Lung Ultrasound for Diagnosing Pneumothorax in the Critically Ill Neonate. *J Pediatr*. 2016; 175:74-8.
12. Liu J, Chen SW, Liu F, Li QP, et al. The diagnosis of neonatal pulmonary atelectasis using lung ultrasonography. *Chest*. 2015; 147(4):1013-9.
13. Copetti R, Cattarossi L. The “double lung point”: An ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn. *Neonatology*. 2007; 91(3):203-9.
14. Raimondi F, Yousef N, Rodríguez Fanjul J, De Luca D, et al. A Multicenter Lung Ultrasound Study on Transient

- Tachypnea of the Neonate. *Neonatology*. 2019; 115(3):263-8.
15. Piastra M, Yousef N, Brat R, Manzoni P, et al. Lung ultrasound findings in meconium aspiration syndrome. *Early Hum Dev*. 2014; 90(Suppl 2):S41-3.
 16. Soummer A, Perbet S, Brisson H, Arbelot C, et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress. *Crit Care Med*. 2012; 40(7):2064-72.
 17. Raimondi F, Yousef N, Migliaro F, Capasso L, De Luca D. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: classification into descriptive and functional applications. *Pediatr Res*. 2021; 90(3):524-31.
 18. Raimondi F, Migliaro F, Sodano A, Ferrara T, et al. Use of neonatal chest ultrasound to predict noninvasive ventilation failure. *Pediatrics*. 2014; 134(4):e1089-94.
 19. Raimondi F, Migliaro F, Sodano A, Umbaldo A, et al. Can neonatal lung ultrasound monitor fluid clearance and predict the need of respiratory support? *Crit Care*. 2012; 16(6):R220.
 20. Perri A, Tana M, Riccardi R, Iannotta R, et al. Neonatal lung ultrasonography score after surfactant in preterm infants: a prospective observational study. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(1):116-21.

Actualización del enfoque paliativo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Update on the palliative care approach at the pediatric intensive care unit

Alberto García-Salido^a , Álvaro Navarro-Mingorance^b , Ricardo Martino-Alba^b ,
Montserrat Nieto-Moro^a 

RESUMEN

Los cuidados paliativos pediátricos pretenden mejorar la atención y la calidad de vida de los niños en situación terminal o con una enfermedad de pronóstico letal. En el contexto hospitalario, las decisiones y tratamientos vinculados al final de la vida se realizan de forma frecuente en las unidades de cuidados intensivos. Es por esto que la integración de los cuidados paliativos en estos servicios constituye una evolución lógica del abordaje clínico del niño grave.

Se realiza en este trabajo una actualización acerca de las indicaciones y particularidades del enfoque paliativo en el contexto de los cuidados intensivos pediátricos. Se contemplan el inicio del enfoque paliativo, la toma de decisiones, los aspectos comunicativos, el tratamiento farmacológico, el manejo de síntomas y la sedación paliativa.

Palabras clave: *cuidados paliativos, cuidados críticos, cuidado terminal, pediatría.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e255>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e255>

Cómo citar: García-Salido A, Navarro-Mingorance R, Martino-Alba R, Nieto-Moro M. Actualización del enfoque paliativo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):e255-e263.

a. Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos.

b. Servicio de Cuidados Paliativos Pediátricos.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España.

Correspondencia:
Alberto García-Salido:
citopensis@yahoo.es

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 7-10-2021
Aceptado: 21-5-2022

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades agudas constituyen la principal causa de muerte infantil en el mundo desarrollado.¹ El fallecimiento de estos niños se produce habitualmente en servicios tecnificados. A su vez, en este contexto asistencial, se ha visto incrementada la atención de pacientes con tratamientos complejos por situaciones clínicas derivadas del período neonatal, enfermedades avanzadas o enfermedades adquiridas.²

Se presenta una realidad cambiante, con pacientes con problemas y necesidades más allá de los meramente clínicos, que obliga a los profesionales sanitarios a conocer nuevos enfoques asistenciales.^{3,4} Así se origina la necesidad de integrar en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) abordajes similares a los realizados desde los cuidados paliativos pediátricos (CPP). El enfoque paliativo (EP) constituye un elemento más de los cuidados.⁵

En el momento actual, y en el contexto de la infancia, la integración de ambos hechos es una realidad creciente.⁶⁻⁹ Se presenta una revisión narrativa acerca de las indicaciones y particularidades del EP en el contexto de UCIP. Se discuten y se comentan las decisiones clínicas vinculadas a cada uno de los aspectos revisados.

MÉTODO

Se realiza una búsqueda en la base de datos PubMed®. Se aplican tanto definiciones indexadas en *Medical Subject Headings* como otras más amplias para no acotar los resultados.

Se establecen después dos criterios: trabajos en menores de 18 años y publicados en la última década con respecto al momento de la búsqueda. Se excluyen casos clínicos, comentarios y trabajos no relacionados con los cuidados intensivos pediátricos o neonatales. Se describe el proceso en la *Figura 1*.

PACIENTES TRIBUTARIOS DE CUIDADOS PALIATIVOS PEDIÁTRICOS: CATEGORÍAS Y NIVELES DE ATENCIÓN

La Association for Children with Life-threatening or Terminal Conditions and their Families (ACT) propone cuatro categorías de niños susceptibles de recibir EP (*Tabla 1*). De forma general, los pacientes del grupo I requieren cuidados intensivos en más de una ocasión. También los niños del grupo III o del grupo IV ingresan primero en el diagnóstico o más adelante

en empeoramientos. Estos ingresos permiten en algunos casos identificar el punto de inflexión e inicio de la fase de irreversibilidad.^{10,11}

En UCIP la indicación de EP dependerá del reconocimiento del citado punto de inflexión.^{9,11} Para ello se dispone de criterios de enfermedad avanzada en los grupos de niños que deben recibir cuidados paliativos (*Tabla 2*) o categorías de pacientes con riesgo de muerte según su situación clínica (*Tabla 3*). Se pueden distinguir diversos niveles de EP; el segundo es el modelo aplicable para prestar cuidados paliativos en UCIP.

- Primer nivel: base del enfoque paliativo. Se atiende al niño de forma integral teniendo en cuenta sus necesidades y las de su familia. El fallecimiento constituye una evolución posible de la enfermedad. Es proporcionado por cualquier pediatra.¹²

FIGURA 1. Criterios de búsqueda e inclusión de los trabajos revisados

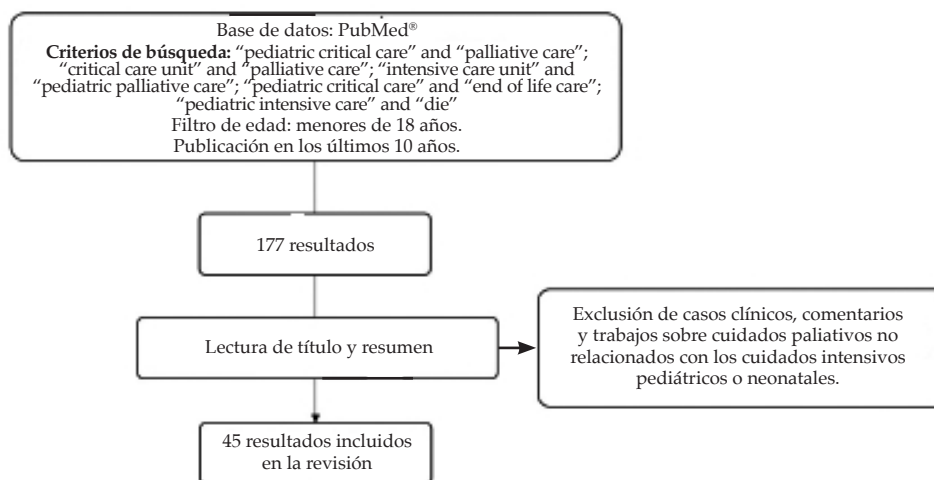


TABLA 1. Categorías de niños que deben recibir cuidados paliativos, según la Association for Children's Palliative Care

Grupo 1	Niños en situación de amenaza para la vida y en los que un tratamiento curativo es posible, pero puede fracasar. Para estos niños, el acceso a los cuidados paliativos puede ser necesario junto a las tentativas curativas y/o si el tratamiento fracasa (niños con cáncer).
Grupo 2	Niños en situaciones en las que la muerte prematura es inevitable, pero que pueden pasar largos períodos de tratamiento intensivo dirigido a prolongar la vida y tener la posibilidad de participar en actividades normales (fibrosis quística, enfermedad de Duchenne, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana).
Grupo 3	Niños con progresión de su enfermedad, sin opciones de tratamiento curativo, en los que el tratamiento es exclusivamente paliativo y puede prolongarse, frecuentemente, durante varios años (atrofia muscular espinal, adrenoleucodistrofia).
Grupo 4	Niños en situación irreversible, pero no progresiva de la enfermedad, con complejas necesidades sanitarias que producen complicaciones y aumentan la probabilidad de una muerte prematura (parálisis cerebral grave, síndromes polimalformativos).

- Segundo nivel: se lleva a cabo por especialistas en contextos donde la muerte es un hecho más frecuente (neonatólogos, intensivistas pediátricos, hemato-oncólogos, neuropediatras...). Mayor complejidad clínica. Los profesionales de cuidados paliativos pueden ser consultores.⁴
- Tercer nivel: la complejidad clínica, personal, familiar o social requiere la actuación servicios específicos de CPP.^{4,5} Habitualmente, cuidados extrahospitalarios.¹¹

PROBLEMAS Y NECESIDADES EN CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

Los problemas son todas aquellas situaciones o áreas que hay que atender. Las necesidades son aquellos hechos que son importantes para el paciente. Problemas y necesidades pueden no ser coincidentes. La línea conductora será el mejor interés del paciente. Este será definido por el propio paciente y la familia junto con el equipo asistencial.¹³ En UCIP se destacan las siguientes necesidades:¹¹

- Del niño: la hospitalización en UCIP puede ocasionar inseguridad y miedo. Los niños

mayores o adolescentes pueden expresar sus deseos y necesidades de forma directa. Los niños pequeños utilizarán medios indirectos, mediante su comportamiento o actitud. Esto puede verse dificultado por la situación clínica.^{14,15}

- De los padres o cuidadores: el ingreso de un hijo en UCIP es una situación estresante. Se debe proteger su papel como cuidadores y otorgar seguridad y confianza. Se preguntará sobre sus miedos e inquietudes; se evaluará su presencia en procedimientos o tratamientos.¹⁶⁻¹⁸
- De hermanos: los hermanos son generalmente apartados. Se debe cuidar el vínculo facilitando visitas hospitalarias según el estado clínico del niño y las características de la unidad. Se debe consultar a los padres o cuidadores acerca de la información dada por estos. Para evitar el duelo patológico, es útil que puedan ver a su hermano enfermo antes y despedirse. Se recomienda su presencia durante el fallecimiento.¹⁹
- De los profesionales: el inicio de un nuevo enfoque terapéutico añadido a la comunicación de malas noticias supone un estrés para

Tabla 2. Condiciones de irreversibilidad, criterios de enfermedad avanzada en los grupos de niños que deben recibir cuidados paliativos

Grupo 1	Enfermedad de base potencialmente mortal sin tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> • Recaída de la enfermedad, progresión de esta o empeoramiento progresivo del estado clínico del paciente a pesar del tratamiento indicado de primera línea y tratamientos de rescate.
Grupo 2	Enfermedad de base potencialmente mortal. <ul style="list-style-type: none"> • Progresión de la enfermedad. • Empeoramiento progresivo del estado clínico del paciente con: <ul style="list-style-type: none"> – Limitación funcional grave. – Dependencia mantenida de medidas de soporte (oxigenoterapia, nutrición artificial...). – Disminución o acortamiento de intervalos libres de complicaciones.
Grupo 3	Enfermedad de base potencialmente mortal. <ul style="list-style-type: none"> • Progresión de la enfermedad. • Empeoramiento progresivo del estado clínico del paciente con: <ul style="list-style-type: none"> – Limitación funcional grave. – Necesidad de instauración de medidas de soporte (gastrostomía/oxigenoterapia). – Disminución o acortamiento de intervalos libres de complicaciones. – Incremento de medidas terapéuticas para controlar complicaciones (antiepilépticos). – Insuficiencia respiratoria restrictiva por deformidades ortopédicas o afectación neuromuscular.
Grupo 4	Empeoramiento progresivo del estado clínico del paciente con: <ul style="list-style-type: none"> – Limitación funcional grave. – Dependencia mantenida de medidas de soporte (gastrostomía/oxigenoterapia). – Incremento de medidas terapéuticas para controlar complicaciones (antiepilépticos). – Disminución o acortamiento de intervalos libres de complicaciones. – Insuficiencia respiratoria restrictiva por deformidades ortopédicas o afectación neuromuscular.

Fuente: Elaboración propia basada en la lectura de los artículos utilizados para la revisión. Es parte fundamental la clasificación de 1997 de la *Association for Children's Palliative Care* (ACT).

el equipo asistencial. Se debe procurar un adecuado ambiente de trabajo con decisiones compartidas, entendidas y respaldadas. El médico responsable, si tiene dudas, debe admitirlas y consultarlas, estableciendo una colaboración efectiva con el equipo de cuidados paliativos si lo hubiera.^{12,13,20,21}

COMUNICACIÓN Y TOMA DE DECISIONES

La comunicación es un proceso de relación e información bidireccional en el que cada parte ha de cerciorarse de que la otra haya entendido el contenido del mensaje. Debe ser directa, honesta, sincera, adaptada a las capacidades y tiempos de paciente y de la familia. Esta se llevará a cabo, si es posible, de forma conjunta por el médico responsable y el resto de especialistas y personal sanitario implicados.^{17,22} El objetivo en la comunicación de malas noticias no será eliminar la esperanza, sino lograr una puesta en la realidad del paciente y su entorno.^{19,23,24}

La información será comprensible, veraz y debe servir para tomar decisiones. Se realizará un proceso de consentimiento informado que no requiere de un documento escrito.¹² Se incluirá a padres y profesionales para informar sin engaños, sin coacción y sabiendo que los niños tienen derecho a conocer a qué procedimientos y tratamientos serán sometidos.²² Las decisiones vinculadas a la realización de medidas invasivas no deben ser tomadas por los padres; estas son un acto clínico basado en hechos objetivos.²⁵ Esto aplica tanto para la retirada de tratamientos fútiles como para el inicio de determinados procedimientos (intubación orotraqueal).⁹

La toma de decisiones es un proceso de elección entre alternativas. Será compartida entre paciente/familia y los profesionales, pero no de forma simétrica. Existe una simetría moral, pero no de competencias.²⁶ Lo importante será encontrar el acuerdo con la familia en el mejor interés del paciente. No se recomienda usar la expresión "calidad de vida" en la comunicación con la familia, dado que se formula en función de la percepción individual de cada persona.^{19,27,28}

ENFOQUE PALIATIVO EN EL NIÑO INGRESADO EN CUIDADOS INTENSIVOS

El modelo de relación actual entre la medicina curativa y la paliativa es colaborativo, de transición progresiva.^{5,12,29} La atención paliativa puede intensificarse en cualquier momento para dar respuesta a problemas específicos y a

necesidades del paciente y de la familia.^{9,30,31} Se pueden describir cinco fases en el EP en UCIP:

1. Reconocimiento del punto de inflexión: se identifica la irreversibilidad del proceso y se reconoce la ausencia de respuesta a los tratamientos instaurados. Se considera el inicio del enfoque paliativo.⁵
2. Inicio de los cuidados paliativos: se explica a los padres o cuidadores el EP. Se evalúa el tratamiento, las expectativas inmediatas y se plantean los objetivos terapéuticos.³² Estos pueden comprender desde lograr el alta hospitalaria hasta los cuidados al final de la vida.^{2,33,34}
3. Mantenimiento de los cuidados paliativos: se modifica el tratamiento en función del objetivo terapéutico y las necesidades. A su vez, se reúne información acerca de la situación legal del niño y la disponibilidad o preferencias en cuanto al seguro de deceso con intención de anticipar y facilitar los trámites funerarios.³⁵
4. Final de vida: se informa a la familia de lo que va a acontecer. El objetivo es permitir la muerte natural en un entorno íntimo.¹ Se retirarán las medidas terapéuticas, de monitorización y dispositivos que no resulten útiles.³⁶ Es necesario explicar los cambios esperables.³⁷
5. Fallecimiento: se diagnostica la muerte y se comunica sin ambigüedades. Se presta soporte emocional, facilitando un ambiente tranquilo y respetuoso. Se permite, si es posible, la entrada en la unidad de aquellos que los padres, cuidadores o familia necesiten para que puedan despedirse.¹⁹

CONTROL DE SÍNTOMAS

Uno de los objetivos fundamentales es lograr el bienestar del paciente. Para ello hay que atender y tratar aquellos problemas y necesidades que ocasionan sufrimiento, miedo e incomodidad. El control de síntomas se basa en la evaluación minuciosa del paciente. Se tratará la causa si fuera posible proporcionando medidas farmacológicas y no farmacológicas. Se resumen a continuación los signos y síntomas que con mayor frecuencia se relacionan con el final de la vida en la UCIP.^{4,30}

Dolor

El dolor no controlado o al que no se le encuentra sentido produce sufrimiento. En un mismo paciente, pueden coexistir varios procesos dolorosos. La intensidad del dolor en el paciente subsidiario de EP puede ser intenso, por lo que

el uso de opioides está indicado. En pacientes que ya reciben tratamiento con opioides, se mantendrá la medicación modificándola según necesidades.

Disnea

La disnea se define como una experiencia subjetiva de dificultad para respirar. En niños pequeños o con discapacidad, se pueden utilizar las escalas de evaluación de dificultad respiratoria. Al respecto, la correlación entre hipoxia y disnea es baja. Las medidas generales para el tratamiento de la disnea son las siguientes:

1. Tratar la causa si es posible.
2. Mantener la habitación ventilada, usar ventiladores, evitar irritantes y mantener un ambiente tranquilo.¹⁵
3. Uso de terapia respiratoria y oxigenoterapia adecuada a las necesidades del paciente sabiendo que no está indicada la intubación endotraqueal. La ventilación no invasiva puede ser útil.
4. Considerar opioides. Se disminuye la sensación de falta de aire sin repercutir sobre la hipoxemia o hipoventilar al paciente. Se inician a un 50-75 % de la dosis analgésica realizando reevaluación. Se emplea la dosis mínima eficaz.
5. Tratamiento con fármacos ansiolíticos (benzodiacepinas) o corticoides (pacientes con broncoespasmo o compresión tumoral) en casos seleccionados.

Ansiedad

Los pacientes con enfermedad incurable se ven obligados a afrontar diferentes situaciones

difíciles en poco tiempo. Los trastornos de tipo ansioso tienen una mayor prevalencia en adolescentes. En UCIP los pacientes pueden tener limitada su expresión por los dispositivos y conservar su estado de conciencia y su capacidad de percepción. La experiencia de las propias limitaciones, las situaciones de urgencia ante empeoramientos de otros pacientes, la limitación en las visitas y los comentarios de los profesionales sobre él mismo o sobre los demás pueden desencadenar temores, incertidumbre y ansiedad.^{26,32,38}

CONVULSIONES

Las convulsiones son frecuentes sobre todo en niños con neoplasias cerebrales o en aquellos con epilepsia secundaria a encefalopatías fijas o enfermedades metabólicas progresivas. Se procurará detener o aminorar las crisis con la menor sedación necesaria. Se considerarán fármacos no sedantes (ácido valproico, fenitoína o levetiracetam). En fases avanzadas, se pueden utilizar fármacos que no son de primera línea (barbitúricos). Si es necesario, se iniciarán fármacos sedantes en perfusión continua con ascenso paulatino (midazolam inicio a 0,05 mg/kg/hora).

Delirium y agitación

El *delirium* se define como un estado confusional agudo que resulta de una disfunción cerebral difusa. Puede ser hiperactivo, hipoactivo o mixto; el más diagnosticado es el primero, dado que es el más evidente. En el niño se identifica como una alteración de la atención, la percepción, el pensamiento, la memoria, la conducta psicomotora, la emoción y el ritmo

TABLA 3. Categorización de pacientes con riesgo de muerte según la situación clínica evolutiva

Paciente en estado crítico	Existencia actual o probable de una alteración en la función de uno o varios órganos o sistemas, que compromete la supervivencia de no tomar medidas activas. Supone, además, la posibilidad de reversibilidad si se aplican medidas terapéuticas efectivas y rápidas. Es un momento evolutivo probablemente transitorio.
Paciente con enfermedad sin expectativa razonable de curación	Portador de una enfermedad de larga evolución (años), pero que, finalmente, puede ser letal. En su evolución puede sufrir varios episodios agudos que, no tratados, conducen a la muerte, pero que, en el mejor de los casos, una vez superados, pueden dejar al paciente cada vez más cerca del final de su vida. Estos episodios son potencialmente terminales.
Paciente en etapa terminal	Se refiere a una enfermedad letal. Este término debería aplicarse solo a aquellos enfermos en quienes la experiencia indica que podrían morir en un plazo relativamente corto de tiempo, medido en días o semanas más que en meses o años.
Paciente en etapa de agonía	Implica considerar muy cercana la presencia probable de la muerte. Ciertas condiciones clínicas indican deterioro grave de los sistemas orgánicos, por lo que la muerte podría esperarse en el transcurso de horas o días.

Fuente: Elaboración propia basada en la lectura de los artículos utilizados para la revisión.

sueño-vigilia. Una forma de *delirium* es la agitación. Se debe evitar la retirada brusca de medicaciones sedantes, relajantes musculares, anticonvulsivantes o analgésicas. Si el *delirium* no responde a los tratamientos habituales y se convierte en un síntoma refractario, puede ser necesaria la sedación.

Letargia, astenia y anorexia

En la fase final de la vida, la letargia –de causa respiratoria o metabólica– puede aminorar el sufrimiento del paciente, dada la situación de coma que produce. Si no está indicado tratarla o no se puede revertir, el objetivo será lograr confort evitando la agitación u otros signos o síntomas relacionados con la alteración del nivel de conciencia.

La astenia y la anorexia se identifican con mayor facilidad en niños mayores y adolescentes. Habitualmente, ambas situaciones dependen del estado general, por lo que su aparición puede indicar un empeoramiento en la evolución. En caso de que esté indicado el tratamiento de la astenia, el metilfenidato sería el fármaco de elección. También se recomienda el uso de corticoides (dexametasona o prednisolona). En la fase final de vida, y sobre todo en la situación de últimos días, el organismo limita sus necesidades en relación con la actividad que mantiene. Disminuye el hambre. La situación de coma limita también la ingesta de líquidos y alimentos. Ante esto, tampoco está indicada la alimentación por sondaje nasogástrico durante los últimos días de vida.^{1,7,39,40}

CUIDADOS AL FINAL DE LA VIDA EN UCIP

El estadio final de una enfermedad avanzada se denomina agonía; la muerte se producirá en cuestión de horas o de días. Este proceso se evidencia a través de cambios físicos y psicológicos.⁹ La escala de Mentem (*Tabla 4*) incluye criterios objetivos para realizar el diagnóstico de agonía, por lo que puede ser de utilidad.⁴¹ Los objetivos de esta fase de final de vida se resumen a continuación.⁴²

Cuidar, proteger y respetar al niño

Medidas generales

- Constatar la existencia de deseos o decisiones previas del paciente.
- Ratificar la voluntad de mantener dichas decisiones o no.
- Comprobar cada una de las indicaciones médicas y suspender las medidas fútiles. Es necesario explicar los cambios esperables.³⁶ No se recomienda establecer un tiempo hasta el fallecimiento si bien la situación y la edad previa del paciente nos pueden orientar (*Tabla 5*).^{39,43}
- Adecuar la hidratación a las necesidades.
- Intensificar las medidas de confort.

Control de los síntomas y signos asociados

- Optimizar el control del dolor y de la disnea.
- Uno de los síntomas que más impactan son los estertores, ruidos por las secreciones respiratorias en el paciente en coma. Es necesario explicar a la familia que esto

TABLA 4. Criterios de Mentem

1. Nariz fría y blanca (afinamiento de cartílagos de la cara).
2. Extremidades frías.
3. Livideces.
4. Labios cianóticos.
5. Estertores *premortem*.
6. Apnea (> 15 segundos/en 1 minuto).
7. Oliguria.
8. No apertura ocular durante más de 8 horas.

La presencia de 4 o más signos indican situación agónica; entre 1-3 síntomas, situación preagónica.

TABLA 5. Predictores de mortalidad en menos de 60 minutos en relación con la retirada de medidas terapéuticas

- Edad menor de 1 mes.
- Necesidad de uno o más inotrópicos, especialmente si se usa noradrenalina o adrenalina a dosis superior a 0,2 µg/kg/min.
- Uso de membrana con circulación extracorpórea.
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva con una presión al final de la espiración superior a 10 cmH₂O.

La presencia de los datos citados no constituye un puntaje clínico. La coexistencia de varios de ellos permite anticipar la posible evolución del paciente.

Fuente: Elaboración propia basada en la lectura de los artículos utilizados para la revisión.

forma parte del proceso de fallecimiento y no condiciona sufrimiento. La única medida eficaz para este síntoma es la restricción hídrica. El uso de fármacos como la butilioscina o la escopolamina no parece eficaz en todos los casos.³²

Acompañar al paciente y a su familia

El acompañamiento es aquella actividad que, conscientemente, realiza el equipo humano que atiende al niño para que él y su familia no se sientan solos. Debe permitir que se mantengan, intensifiquen o fortalezcan los vínculos entre ellos, y se preparen a recibir e integrar el hecho de la muerte de la forma más tranquila y humana posible. Debe respetar sus convicciones éticas y religiosas.^{18,20,24,30,32}

Para ello se debe:

- Informar claramente respecto a la etapa en que se encuentra el niño.²⁸
- Contemplar el deseo del niño (si corresponde) y de la familia respecto al lugar donde desean estar.
- Compartir con ellos aspectos relacionados con la muerte próxima y con lo que se debe hacer cuando ocurra.
- Clarificar, en forma empática, los objetivos del cuidado en esta etapa y la irreversibilidad del estado³² ante la necesidad de las familias de preguntar reiteradas veces acerca del estado del paciente.
- Facilitar el acceso a la familia ampliada o a personas importantes para ellos.²⁸
- Flexibilizar las restricciones habituales de visitas.
- Indagar acerca de las creencias religiosas, pertenencia a colectivos sociales o culturales.³¹

SEDACIÓN PALIATIVA EN CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

La sedación es un procedimiento médico destinado a disminuir el estado de conciencia. La sedación tiene dos supuestos:

- Tratamiento de síntomas refractarios: se entiende por síntoma refractario aquel que no puede ser adecuadamente controlado sin comprometer la conciencia del paciente, a pesar de intensos esfuerzos para hallar un tratamiento tolerable durante un tiempo razonable y después de haber consultado a otros. Si el síntoma se controla o la indicación de sedación desaparece, se ha de revertir. Puede ser continua o intermitente, y su profundidad se gradúa buscando el nivel

de sedación mínimo que logre el alivio sintomático. En pediatría, los síntomas refractarios más frecuentes son el dolor y la disnea.¹

- Sedación en la agonía: la mayor parte de los pacientes fallecen en coma. Primero se pierde la conciencia y posteriormente se fallece. Por tanto, la sedación no es un procedimiento imprescindible. Si el proceso de fallecimiento produce un sufrimiento insostenible para el paciente, puede instaurarse una sedación para aliviarlo.^{39,40,43,44}

La sedación se establece “porque el paciente muere” no “para que el paciente muera”. El objetivo es mantener al paciente tranquilo, con sus síntomas controlados, pero, si es posible, que le permita momentos de vigilia en los que pueda mantener el contacto con su familia.^{39,40,43,44} La sedación debe ser suficiente, no necesariamente profunda.

Se debe reflejar en la historia clínica el síntoma por el que se instaura, la información dada a los familiares, el fármaco y las dosis iniciales.^{1,45} Para la sedación, se resumen fármacos y dosis en la *Tabla 6*.

SESIONES DE FALLECIMIENTO O DECONSTRUCCIÓN DEL CUIDADO

Cada fallecimiento debe suponer una oportunidad para el aprendizaje. Se revisa todo el proceso asistencial: los diagnósticos, los objetivos terapéuticos, los tratamientos instaurados o retirados, y la toma de decisiones. Cada profesional implicado identifica los puntos positivos y negativos como oportunidades de mejora. Se recomienda acotar también los procesos de comunicación, la toma de decisiones y el momento del fallecimiento.²³

Una vez terminada la fase de revisión objetiva, se realiza una evaluación sobre lo subjetivo: los desencuentros con la familia y entre los profesionales del equipo, la soledad en la toma de decisiones o en la administración de los tratamientos, las tensiones generadas, etcétera. La realización regular de este tipo de sesiones constituye una herramienta esencial en el aprendizaje de la atención de los pacientes que van a morir.^{21,31}

CONCLUSIONES

El enfoque paliativo es un abordaje terapéutico apropiado e indicado en determinadas circunstancias y procesos en las unidades de cuidados intensivos pediátricos. Constituye un

TABLA 6. Fármacos utilizados en el proceso de sedación

Fármaco	Vía de administración	Dosis	Consideraciones
Midazolam	Intravenosa o subcutánea	Dosis de inducción: 0,05 mg/kg (hasta una dosis máxima de 3,0 mg). Se emplearán tantas dosis de inducción como sean necesarias para conseguir el control del síntoma. Dosis de mantenimiento: iniciar entre 0,05 a 0,10 mg/kg/h según respuesta al bolo inicial.	La dosis se debe titular en función del control de síntomas y el nivel de sedación, sin existir dosis máxima descrita. En niños con afectación o debilidad muscular, se pueden recomendar dosis de inducción menores (0,025 mg/kg). Si han recibido previamente benzodiazepinas de manera crónica, se pueden requerir dosis de inducción y mantenimiento mayores para conseguir la sedación adecuada.
Fenobarbital	Subcutánea, intramuscular o intravenosa	Dosis de inducción IV de 1-6 mg/kg, repitiendo e incrementando la dosis en tramos de 1-2 mg/kg cada 3 a 5 minutos hasta alcanzar el efecto deseado. Dosis de mantenimiento de 1 mg/kg/h, ajustando las dosis como sea preciso hasta controlar el síntoma.	Segunda alternativa. Se utiliza con frecuencia en los casos de <i>status</i> convulsivo refractario o irritabilidad neurológica central refractaria. No debe mezclarse con otros fármacos en una misma dilución. Se debe evaluar el ajuste de dosis de fármacos que pueden presentar interacciones farmacocinéticas con el fenobarbital.
Propofol	Intravenosa	Dosis de inducción de 0,25-0,50 mg/kg (repetiendo la dosis si es preciso). Dosis de mantenimiento inicialmente 1,0-4,0 mg/kg/h. Aumentar según sea preciso hasta alcanzar situación de control del síntoma. Dosis de rescate: el 50 % de la dosis efectiva empleada como inducción.	No puede mezclarse con otros medicamentos. Se debe evaluar el ajuste de dosis de fármacos que pueden presentar interacciones farmacocinéticas con el propofol.
Levomepromazina	Oral e intramuscular	Dosis de 0,25-1 mg/kg/24 horas (en infusión subcutánea continua o dividiendo la dosis en 3 tomas, cada 8 horas). Aumentar según sea preciso hasta alcanzar situación de control del síntoma.	Poco utilizado.
Haloperidol	Oral e intramuscular	Dosis de inducción: 0,05-0,1 mg/kg. Dosis de mantenimiento: 0,1 mg/kg/h. Aumentar según sea preciso hasta alcanzar el control del síntoma.	Alternativa a la levomepromazina. Puede tener especial utilidad cuando se usa con otro fármaco sedante primario y existe un componente de agitación importante en el paciente.

Al igual que en adultos, es necesario aplicar una monitorización estrecha. De ser posible, la monitorización debe abarcar el nivel de sedación, empleando escalas validadas para las edades pediátricas y adaptadas a la capacidad comunicativa del paciente.

Fuente: Elaboración propia basada en la lectura de los artículos utilizados para la revisión.





abordaje dinámico basado en las personas, sus deseos y sus necesidades. Estará indicado tanto en situaciones de final de vida como en aquellas en las que, a través de la adecuación de medidas, el mejor interés del paciente sea lograr el alta de UCIP o del hospital con intención de realizar atención domiciliaria. Serán objetivos cuidar las necesidades, evitar medicalización y no realizar ingresos innecesarios durante el final de la vida. ■

REFERENCIAS

1. Leoz Gordillo I, García-Salido A, Niño Taravilla C, de Lama Caro-Patón G, et al. Mortality and adequacy of therapeutic effort in a tertiary pediatric intensive care department: An 11-year review. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2018; 42(9):561-3.
2. Fraser LK, Fleming S, Parslow R. Changing place of death in children who died after discharge from paediatric intensive care units: A national, data linkage study. *Palliat Med*. 2018; 32(2):337-46.
3. Lewis-Newby M, Clark JD, Butt WW, Dryden-Palmer K, et al. When a Child Dies in the PICU Despite Ongoing Life Support. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(8S suppl 2):S33-40.
4. Bobillo-Perez S, Segura S, Girona-Alarcon M, Felipe A, et al. End-of-life care in a pediatric intensive care unit: the impact of the development of a palliative care unit. *BMC Palliat Care*. 2020; 19(1):74.
5. Moynihan KM, Snaman JM, Kaye EC, Morrison WE, et al. Integration of Pediatric Palliative Care Into Cardiac Intensive Care: A Champion-Based Model. *Pediatrics*. 2019; 144(2):e20190160.
6. Longden J. Paediatric palliative care and paediatric intensive care. *Nurs Crit Care*. 2012; 17(4):167-8.
7. Madden K, Wolfe J, Collura C. Pediatric Palliative Care

- in the Intensive Care Unit. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2015; 27(3):341-54.
8. Quinn M, Weiss AB, Crist JD. Early for Everyone: Reconceptualizing Palliative Care in the Neonatal Intensive Care Unit. *Adv Neonatal Care.* 2020; 20(2):109-17.
 9. Fraser LK, Parslow R. Children with life-limiting conditions in paediatric intensive care units: a national cohort, data linkage study. *Arch Dis Child.* 2018; 103(6):540-7.
 10. Marcus KL, Henderson CM, Boss RD. Chronic Critical Illness in Infants and Children: A Speculative Synthesis on Adapting ICU Care to Meet the Needs of Long-Stay Patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17(8):743-52.
 11. Morrison W. Screening Criteria for Palliative Care Consultation? Leave It to the PICU Team. *Pediatr Crit Care Med.* 2021; 22(5):506-9.
 12. Morrison WE, Gauvin F, Johnson E, Hwang J. Integrating Palliative Care Into the ICU: From Core Competency to Consultative Expertise. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(8S Suppl 2):S86-91.
 13. Yotani N, Kizawa Y. Specialist Palliative Care Service for Children With Life-Threatening Conditions: A Nationwide Survey of Availability and Utilization. *J Pain Symptom Manage.* 2018; 56(4):582-7.
 14. Walters A, Grosse J. Is This My Home? A Palliative Care Journey Through Life and Death in the NICU: A Case Report. *Adv Neonatal Care.* 2020; 20(2):127-35.
 15. O'Keefe S, Maddux AB, Bennett KS, Youngwerth J, Czaja A. Variation in Pediatric Palliative Care Allocation Among Critically Ill Children in the United States. *Pediatr Crit Care Med.* 2021; 22(5):462-73.
 16. Fauman KR, Pituch KJ, Han YY, Niedner MF, et al. Predictors of depressive symptoms in parents of chronically ill children admitted to the pediatric intensive care unit. *Am J Hosp Palliat Care.* 2011; 28(8):556-63.
 17. Garcia X, Frazier E, Kane J, Jones A, et al. Pediatric Critical Care Transport and Palliative Care: A Case Series. *Am J Hosp Palliat Care.* 2021; 38(1):94-7.
 18. October TW, Fisher KR, Feudtner C, Hinds PS. The parent perspective: "being a good parent" when making critical decisions in the PICU. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(4):291-8.
 19. Rothschild CB, Derrington SF. Palliative care for pediatric intensive care patients and families. *Curr Opin Pediatr.* 2020; 32(3):428-35.
 20. Piva JP. Modes of death and the dying process in Brazilian PICU over the last 30 years: personal reflections. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(8S Suppl 2):S59-60.
 21. Dryden-Palmer K, Moore G, McNeil C, Larson CP, et al. Moral Distress of Clinicians in Canadian Pediatric and Neonatal ICUs. *Pediatr Crit Care Med.* 2020; 21(4):314-23.
 22. Michelson KN, Patel R, Haber-Barker N, Emanuel L, Frader J. End-of-life care decisions in the PICU: roles professionals play. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14(1):e34-44.
 23. Broman A, Williams C, Macauley R, Carney PA. A Mixed-Methods Quasi-Experimental Study on Perspectives Among Physicians and Nurses Regarding Use of Palliative Care Teams in the Pediatric Intensive Care Unit After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Am J Hosp Palliat Care.* 2021; 38(2):130-7.
 24. Falkenburg JL, van Dijk M, Tibboel D, Ganzevoort RR. The fragile spirituality of parents whose children died in the pediatric intensive care unit. *J Health Care Chaplain.* 2020; 26(3):117-30.
 25. Grosek S, Orazem M, Groselj U. Notes on the Development of the Slovenian Ethical Recommendations for Decision-Making on Treatment and Palliative Care of Patients at the End of Life in Intensive Care Medicine. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(8S Suppl 2):S48-52.
 26. Shaw C, Stokoe E, Gallagher K, Aladangady N, Marlow N. Parental involvement in neonatal critical care decision-making. *Sociol Health Illn.* 2016; 38(8):1217-42.
 27. Ciriello AG, Dizon ZB, October TW. Speaking a Different Language: A Qualitative Analysis Comparing Language of Palliative Care and Pediatric Intensive Care Unit Physicians. *Am J Hosp Palliat Care.* 2018; 35(3):384-9.
 28. Butler AE, Hall H, Copnell B. Becoming a Team: The Nature of the Parent-Healthcare Provider Relationship when a Child is Dying in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Nurs.* 2018; 40:e26-32.
 29. Rossfeld ZM, Miller R, Tumin D, Tobias JD, Humphrey LM. Implications of Pediatric Palliative Consultation for Intensive Care Unit Stay. *J Palliat Med.* 2019; 22(7):790-6.
 30. Parshuram C, Dryden-Palmer K. Practice in Pediatric Intensive Care: Death and Dying. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(8S Suppl 2):S1-3.
 31. Sellers DE, Dawson R, Cohen-Bearak A, Solomond MZ, Truog RD. Measuring the quality of dying and death in the pediatric intensive care setting: the clinician PICU-QODD. *J Pain Symptom Manage.* 2015; 49(1):66-78.
 32. Lamiani G, Giannini A, Fossati I, Prandi E, Vegni E. Parental experience of end-of-life care in the pediatric intensive care unit. *Minerva Anestesiol.* 2013; 79(12):1334-43.
 33. Woodruff AG, Bingham SB, Jarrah RJ, Bass AL, Nageswaran S. A Framework for Pediatric Intensivists Providing Compassionate Extubation at Home. *Pediatr Crit Care Med.* 2021; 22(5):454-61.
 34. Noje C, Bernier ML, Costabile PM, Klein BL, Kudchadkar SR. Pediatric Critical Care Transport as a Conduit to Terminal Extubation at Home: A Case Series. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(1):e4-8.
 35. Seino Y, Kurosawa H, Shiima Y, Niitsu T. End-of-life care in the pediatric intensive care unit: Survey in Japan. *Pediatr Int.* 2019; 61(9):859-64.
 36. Fundora MP, Rodriguez Z, Mahle WT. Futility in the paediatric cardiac ICU. *Cardiol Young.* 2020; 30(10):1389-96.
 37. Richards CA, Starks H, O'Connor MR, Bourget E, et al. Physicians Perceptions of Shared Decision-Making in Neonatal and Pediatric Critical Care. *Am J Hosp Palliat Care.* 2018; 35(4):669-76.
 38. Howes C. Caring until the end: a systematic literature review exploring Paediatric Intensive Care Unit end-of-life care. *Nurs Crit Care.* 2015; 20(1):41-51.
 39. Agra-Tuñas C, Rodríguez-Ruiz E, Rodríguez-Merino E, et al. How Do Children Die in PICUs Nowadays? A Multicenter Study From Spain. *Pediatr Crit Care Med.* 2020; 21(9):e610-6.
 40. Launes C, Cambra FJ, Jordán I, Palomeque A. Withholding or withdrawing life-sustaining treatments: an 8-yr retrospective review in a Spanish pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12(6):e383-5.
 41. Kolmar A, Hueckel RM, Kamal A, Dickerman M. Top Ten Tips Palliative Care Clinicians Should Know About Caring for Children in Neonatal and Pediatric Intensive Care Units. *J Palliat Med.* 2019; 22(9):1149-53.
 42. Meert KL, Keele L, Morrison W, Berg RA, et al. End-of-Life Practices Among Tertiary Care PICUs in the United States: A Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16(7):e231-8.
 43. Agra Tuñas MC, Grupo de Trabajo MONUCIP RETROSPECTIVO. Modos de fallecimiento de los niños en Cuidados Intensivos en España. Estudio MOMUCIP (modos de muerte en UCIP). *An Pediatr (Engl Ed).* 2019; 91(4):228-36.
 44. Wu ET, Wang CC, Huang SC, Chen CH, et al. End-of-Life Care in Taiwan: Single-Center Retrospective Study of Modes of Death. *Pediatr Crit Care Med.* 2021; 22(8):733-42.
 45. Henderson CM, FitzGerald M, Hoehn KS, Weidner N. Pediatrician Ambiguity in Understanding Palliative Sedation at the End of Life. *Am J Hosp Palliat Care.* 2017; 34(1):5-19z

Update on the palliative care approach at the pediatric intensive care unit

Alberto García-Salido^a , Álvaro Navarro-Mingorance^b , Ricardo Martino-Alba^b ,
Montserrat Nieto-Moro^a 

ABSTRACT

Pediatric palliative care aims at improving the care and quality of life of children who are terminally ill or have a fatal prognosis. In the hospital setting, end-of-life decisions and treatments are common in intensive care units. This is why the integration of palliative care in these units is a logical evolution of the clinical approach to severely ill children.

This study provides an update on the indications and characteristics of the palliative care approach in the context of pediatric intensive care. Here we describe palliative care approach initiation, decision-making, communicative aspects, drug treatment, symptom management, and palliative sedation.

Key words: palliative care, critical care, terminal care, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e255>

To cite: García-Salido A, Navarro-Mingorance R, Martino-Alba R, Nieto-Moro M. Update on the palliative care approach at the pediatric intensive care unit. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):e255-e263.

- a. Pediatric Intensive Care Unit.
 - b. Pediatric Palliative Care Unit.
- Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain.

E-mail address:
Alberto García-Salido:
citopensis@yahoo.es

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-7-2021
Accepted: 5-21-2022

INTRODUCTION

Acute conditions are the leading cause of infant death in the developed world.¹ The death of these infants usually occurs in high-tech services. At the same time, in this health care setting, there has been an increase in the care of patients receiving complex treatments due to clinical situations arising from the neonatal period, advanced diseases or acquired diseases.²

The reality is changing, and now patients have problems and needs that go beyond merely clinical factors, forcing health care providers to learn about new approaches to care.^{3,4} This gives rise to the need to integrate approaches similar to those implemented in pediatric palliative care (PPC) into pediatric intensive care units (PICU). The palliative care approach (PCA) accounts for an additional element of care.⁵

At present, and in the context of childhood, the integration of both facts is an expanding reality.⁶⁻⁹ Here we present a narrative review of PCA indications and characteristics in the PICU setting. Clinical decisions related to each of the aspects reviewed are discussed and commented.

METHOD

A search was performed in the PubMed® database. Both definitions indexed in the Medical Subject Headings terms and other broader definitions were applied so as not to limit the results. Two criteria were then established: studies conducted in children younger than 18 years and published in the decade before the time of the search. Clinical cases,

commentaries, and articles not related to pediatric or neonatal intensive care were excluded. The process is described in *Figure 1*.

PATIENTS RECEIVING PEDIATRIC PALLIATIVE CARE: CATEGORIES AND LEVELS OF CARE

The Association for Children with Life-threatening or Terminal Conditions and their Families (ACT) proposes 4 categories of children eligible for PCA (*Table 1*). In general, group 1 patients require intensive care on more than 1 occasion. Children in group 3 or 4 are also admitted first at diagnosis or later in case of worsening. In some cases, these admissions make it possible to identify the turning point and the beginning of the stage of irreversibility.^{10,11}

In the PICU, the indication for PCA will depend on the recognition of such turning point.^{9,11} For this purpose, advanced disease criteria have been established for groups of children who should receive palliative care (*Table 2*) or categories of patients at risk of death according to their clinical situation (*Table 3*). Several levels of PCA can be distinguished; the second one is the model applicable to providing palliative care in the PICU.

- First level: basis of the PCA. Children are cared for in a comprehensive manner, taking into account their needs and those of their families. Death is a possible evolution of the disease. It is provided by any pediatrician.¹²
- Second level: it is provided by specialists in settings where death is a more frequent

FIGURE 1. Search criteria and inclusion of reviewed articles

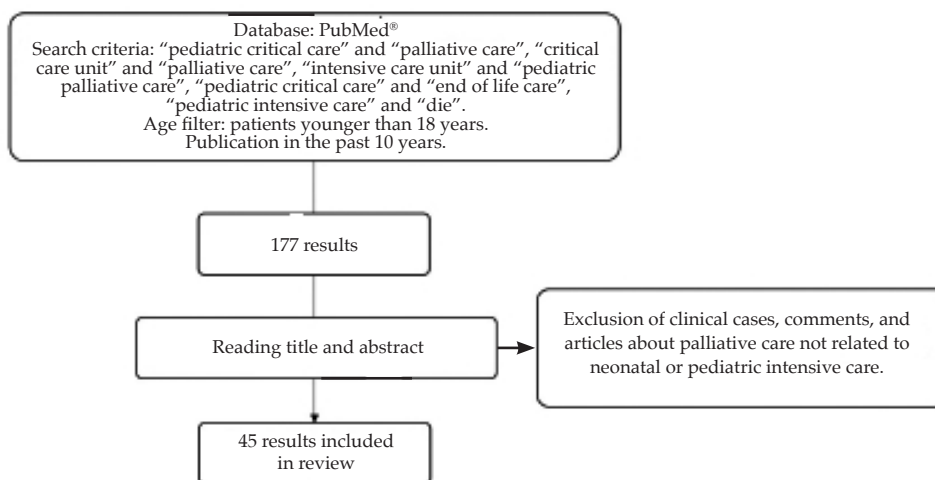


TABLE 1. Categories of children who should receive palliative care as per the Association for Children’s Palliative Care

Group 1	Children with life-threatening conditions and in whom curative treatment may be feasible, but can fail. In these children, access to palliative care services may be necessary together with curative attempts and/or if treatment fails (children with cancer).
Group 2	Children with conditions where premature death is inevitable, but which may spend long periods of intensive disease-directed treatment aimed at prolonging life and allowing participation in normal activities (cystic fibrosis, Duchenne muscular dystrophy, and human immunodeficiency virus infection).
Group 3	Children with progressive conditions without curative treatment options, where treatment is exclusively palliative and may commonly extend over many years (spinal muscular atrophy, adrenoleukodystrophy).
Group 4	Children with irreversible but non-progressive conditions and complex health needs that lead to complications and increase the likelihood of premature death (severe cerebral palsy, multiple malformation syndromes).

event (neonatologists, pediatric intensivists, hematologist-oncologists, pediatric neurologists, etc.). It involves a greater clinical complexity. Palliative care providers may be consultants.⁴

- Third level: the clinical, personal, family or social complexity requires specific PPC services.^{4,5} Usually, outpatient care.¹¹

PROBLEMS AND NEEDS IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE

Problems are all those situations or areas that have to be addressed. Needs are facts that are important to the patient. Problems and needs may not coincide. The guiding line must be the best interest of the patient. This will be defined by the patient and family together with the health care team.¹³ The following needs stand out in the PICU:¹¹

- Children's needs: hospitalization in the PICU may cause insecurity and fear. Older children or adolescents may express their wants and needs directly. Younger children will use indirect means, through their behavior or attitude. This may be more difficult depending on the clinical situation.^{14,15}
- Parents' or caregivers' needs: the admission of a child to the PICU is a stressful situation. Their role as caregivers should be protected and reassurance and confidence should be provided. They should be asked about their fears and concerns; their presence during procedures or treatments should be assessed.¹⁶⁻¹⁸
- Siblings' needs: siblings are generally separated. Care should be taken to facilitate hospital visits according to the child's clinical condition and the characteristics of the unit. Parents or caregivers should be consulted about the information given by them. To avoid pathological grief, it is useful that they get to see their sick sibling before and say goodbye. Their presence during bereavement is recommended.¹⁹
- Health care providers' needs: the beginning of a new therapeutic approach in addition to the communication of bad news is stressful for the health care team. An adequate working environment should be sought, with shared, understood, and supported decisions. The responsible physician, if in doubt, should

TABLE 2. Irreversibility conditions, advanced disease criteria in groups of children that should receive palliative care

Group 1	Life-threatening underlying disease without treatment. <ul style="list-style-type: none"> • Disease relapse, disease progression or progressive worsening of the patient's clinical condition despite indicated first-line and rescue treatments.
Group 2	Life-threatening underlying disease. <ul style="list-style-type: none"> • Disease progression. • Progressive worsening of the patient's clinical condition with: <ul style="list-style-type: none"> - Severe functional limitation. - Continued dependence on support measures (oxygen therapy, artificial nutrition, etc.). - Reduced or shortened complication-free intervals.
Group 3	Life-threatening underlying disease. <ul style="list-style-type: none"> • Disease progression. • Progressive worsening of the patient's clinical condition with: <ul style="list-style-type: none"> - Severe functional limitation. - Need for support measures (gastrostomy, oxygen therapy). - Reduced or shortened complication-free intervals. - Increased therapeutic measures to manage complications (antiepileptic drugs). - Restrictive respiratory failure due to orthopedic deformities or neuromuscular involvement.
Group 4	Progressive worsening of the patient's clinical condition with: <ul style="list-style-type: none"> - Severe functional limitation. - Continued dependence on support measures (gastrostomy, oxygen therapy). - Increased therapeutic measures to manage complications (antiepileptic drugs). - Reduced or shortened complication-free intervals. - Restrictive respiratory failure due to orthopedic deformities or neuromuscular involvement.

Source: Developed by the authors based on articles used for review. The 1997 classification of the Association for Children's Palliative Care (ACT) is a fundamental part of this classification.

admit them and consult such decisions, establishing an effective collaboration with the palliative care team, if any is available.^{12,13,20,21}

COMMUNICATION AND DECISION-MAKING

Communication is a two-way information process in which each party must make sure that the other one has understood the content of the message. Communication should be direct, honest, sincere, adapted to the capabilities and time of both patients and families. It will be carried out, if possible, jointly by the responsible physician and other specialists and health care staff involved.^{17,22} The purpose of communicating bad news will not be to eliminate hope, but to bring the patient's condition and environment back to reality.^{19,23,24}

The information will be understandable, truthful and useful to make decisions. An informed consent process will be carried out that does not require a written document.¹² Parents and health care providers will be included to provide information without deception and coercion and knowing that children have the right to know what procedures and treatments they will undergo.²² Decisions regarding invasive measures should not be made by the parents; they are a clinical act based on objective facts.²⁵ This applies to both withdrawal of futile therapies and initiation of certain procedures (orotracheal intubation).⁹

Decision-making is a process of choosing between alternatives. It will be shared between the patient/family and health care providers, but it is not symmetrical. There is a moral symmetry, but not in terms of skills.²⁶ Reaching an agreement with the family in the best interest of the patient is very important. It is not recommended to use the expression "quality of life" when talking to the family because it is expressed based on the individual perception of each person.^{19,27,28}

PALLIATIVE CARE APPROACH IN CHILDREN ADMITTED TO AN INTENSIVE CARE UNIT

The current model of the relationship between curative and palliative medicine is a collaborative, progressive transition.^{5,12,29} Palliative care can be intensified at any time in response to the patients' and their families' specific problems and needs.^{9,30,31} Five phases can be described in the PCA implemented in the PICU:

1. Recognition of the turning point: the irreversibility of the process is identified and the absence of treatment response is recognized. It is considered the initiation of the PCA.⁵
2. Initiation of palliative care: the PCA is explained to parents or caregivers. Treatment, immediate expectations, and therapeutic goals are assessed.³² These may range from achieving hospital discharge to end-of-life care.^{2,33,34}
3. Maintenance of palliative care: treatment is modified according to the therapeutic goal and needs. In turn, information is gathered about the child's legal status and availability or preferences regarding death insurance in order to anticipate and facilitate funeral arrangements.³⁵
4. End-of-life: the family is informed of what is going to happen. The objective is to allow natural death in an intimate setting.¹ Therapeutic measures, monitoring and devices that are not useful will be withdrawn.³⁶ It is necessary to explain all expected changes.³⁷
5. Death: death is pronounced and communicated unambiguously. Emotional support is provided, facilitating a calm and respectful environment. If possible, anyone required by the parents, caregivers or family to enter the unit should be allowed so that they can say goodbye.¹⁹

SYMPTOM MANAGEMENT

One of the fundamental objectives is to achieve the patient's well-being. To this end, the problems and needs causing suffering, fear, and discomfort must be addressed and treated. Symptom management is based on a thorough patient assessment. The cause will be treated if possible by providing pharmacological and non-pharmacological measures. The signs and symptoms most frequently associated with the end-of-life in the PICU are summarized below.^{4,30}

Pain

Uncontrolled or senseless pain causes suffering. Several painful processes may coexist in the same patient. The severity of pain in patients receiving palliative care may be serious, so opioids are indicated. If the patient is already receiving opioid treatment, it will be maintained and modified as needed.

Dyspnea

Dyspnea is defined as a subjective experience of shortness of breath. In young or disabled children, respiratory distress assessment scales may be used. In this regard, the correlation between hypoxia and dyspnea is low. The following are general measures for the management of dyspnea:

1. Treat the cause, if possible.
2. Keep the room ventilated, use ventilators, avoid irritants, and maintain a quiet environment.¹⁵
3. Administer respiratory therapy and oxygen therapy appropriate to the patient's needs knowing that endotracheal intubation is not indicated. Non-invasive ventilation may be helpful.
4. Consider opioids. They decrease the feeling of shortness of breath without affecting hypoxemia or hypoventilating the patient. Start opioids at 50-75% of the analgesic dose and reassess. The minimum effective dose is used.
5. Treatment with anxiolytics (benzodiazepines) or corticosteroids (patients with bronchospasm or tumor compression) in selected cases.

Anxiety

Patients with incurable disease are forced to face different difficult situations in a short time. Anxiety disorders are more prevalent in adolescents. Patients in the PICU may have devices limiting their expression but retain their level of consciousness and ability to perceive. The experience of one's own limitations, emergency situations in the face of other patients' worsening, limited visits, and comments from health care

providers about oneself or others may trigger fears, uncertainty, and anxiety.^{26,32,38}

SEIZURES

Seizures are frequent, especially in children with brain tumors or epilepsy secondary to fixed encephalopathies or progressive metabolic diseases. Efforts should be made to stop or reduce seizures with the least sedation necessary. Non-sedative drugs (valproic acid, phenytoin or levetiracetam) should be considered. In advanced stages, drugs that are not used as first-line (barbiturates) may be used. If necessary, sedative drugs should be started in continuous infusion with progressive increase (midazolam starting at 0.05 mg/kg/hour).

Delirium and agitation

Delirium is defined as an acute confusional state resulting from diffuse brain dysfunction. Delirium may be hyperactive, hypoactive or mixed; hyperactive delirium is most commonly diagnosed because it is the most evident type. In children, it is identified as an alteration of attention, perception, thinking, memory, psychomotor behavior, emotion, and sleep-wake cycle. One form of delirium is agitation. An abrupt withdrawal of sedatives, muscle relaxants, anticonvulsant agents or pain medications should be avoided. If delirium does not respond to usual treatments and becomes resistant to treatment, sedation may be necessary.

Lethargy, asthenia, and loss of appetite

In the final stage of life, lethargy –either of respiratory or metabolic cause– may relieve the

TABLE 3. Categorization of patients at risk of death according to clinical course

Critically ill patients	Current or probable existence of an alteration in the function of one or more body organ systems, which compromises survival if active measures are not taken. It also implies the possibility of reversibility if effective and rapid therapeutic measures are implemented. It is probably a transient course.
Patients with diseases without a reasonable expectation of cure	A patient with a long-standing disease (years), but that can finally be lethal. They may suffer several acute episodes during the course of disease which, if not treated, lead to death, but which, in the best case-scenario, once overcome, may leave the patient closer and closer to the end of life. These episodes are life-threatening.
Terminally ill patients	A patient with a fatal disease. This term should be applied only to those patients in whom experience indicates that they could die within a relatively short period of time, measured in days or weeks, rather than months or years.
Patient in death agony	It implies considering the probable death to be very close. Certain clinical conditions indicate severe deterioration of body organ systems, so that death could be expected within hours or days.

Source: Developed by the authors based on articles used for review.

patient's suffering because it leads to coma. If treatment is not indicated or cannot be reversed, the goal will be to achieve comfort by avoiding agitation or other signs or symptoms related to an altered level of consciousness.

Asthenia and loss of appetite are more easily identified in older children and adolescents. Usually, both events depend on the general condition, so their onset may indicate a worsening status. If treatment of asthenia is indicated, methylphenidate is the drug of choice. The use of corticosteroids (dexamethasone or prednisolone) is also recommended. In the final stage of life, especially during the last days, the body limits its needs in relation to the activity it maintains. Hunger decreases. The coma also limits fluid and food intake. Therefore, nasogastric tube feeding is not indicated during the last days of life.^{1,7,39,40}

END-OF-LIFE CARE IN THE PICU

The final stage of an advanced disease is called death agony; death will occur within hours or days. This process is evidenced by physical and psychological changes.⁹ The Mentem scale (Table 4) covers objective criteria for diagnosing death agony, which may be useful.⁴¹ The objectives of this end-of-life stage are summarized below.⁴²

Care, protect, and respect the child

General measures

- Confirm if the patient's has previously expressed their wishes or decisions.
- Ratify their will to maintain such decisions or not.

- Check each medical indication and discontinue futile measures. It is necessary to explain all expected changes.³⁶ It is not recommended to define a period of time until death occurs, although the patient's prior situation and age may provide a guideline (Table 5).^{39,43}
- Adapt hydration to needs.
- Strengthen comfort measures.

Management of associated signs and symptoms

- Optimize pain and dyspnea management.
- One of the most striking symptoms are rattles, noises caused by respiratory secretions in coma patients. It is necessary to explain to the family that this is part of the dying process and does not cause suffering. The only effective measure for this symptom is fluid restriction. Drugs such as butylhyoscine or scopolamine does not seem to be effective in all cases.³²

Accompany patients and their families

Keeping someone company is an activity consciously carried out by the health care team taking care of children so that they and their families do not feel alone. It should allow them to maintain, intensify or strengthen the bonds between them, and prepare them to assimilate and grasp the concept of death in the most peaceful and humane way possible. Their ethical and religious convictions must be respected.^{18,20,24,30,32}

Therefore, it is necessary to:

- Provide clear information regarding the child's status.²⁸

TABLE 4. Mentem criteria

1. Cold and white nose (thinning of cartilages of the face).
2. Cold limbs.
3. Lividity.
4. Blue lips.
5. Death rattle.
6. Apnea (> 15 seconds/1 minute).
7. Oliguria.
8. Eyes closed for more than 8 hours.

The presence of 4 or more signs indicates an agonal status; between 1-3 signs, a pre-agonal status.

TABLE 5. Predictors of mortality in less than 60 minutes in relation to withdrawal of therapeutic measures

- Age younger than 1 month.
- Need for 1 or more inotropes, especially if norepinephrine or epinephrine is used at doses higher than 0.2 µg/kg/min.
- Use of extracorporeal membrane oxygenation.
- Need for invasive mechanical ventilation with end-expiratory pressure greater than 10 cmH₂O.

The presence of the above factors does not make a clinical score. The coexistence of several of these factors allows to anticipate the potential patient's course.

Source: Developed by the authors based on articles used for review.

- Consider the wishes of the child (if applicable) and their family regarding where they wish to be.
- Share aspects related to the upcoming death and what to do when it occurs.
- Empathetically clarify the goals of care at this stage and the irreversibility of the condition³² in the face of the need for families to repeatedly ask about the patient's status.
- Facilitate access to extended family or significant others.²⁸
- Relax usual restrictions on visits.
- Inquire about religious beliefs or belonging to a social or cultural group.³¹

PALLIATIVE SEDATION IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE

Sedation is a medical procedure aimed at reducing the state of consciousness. Sedation implies 2 assumptions:

- Treatment of refractory symptoms: a refractory symptom is one that cannot be adequately controlled despite aggressive efforts to identify a tolerable therapy that does not compromise consciousness and after consultation with other providers. If the symptom is controlled or the indication for sedation disappears, it is to be reversed. Sedation can be continuous or intermittent and its depth will be determined to establish the minimum level of sedation that achieves symptom relief. In pediatrics, the most frequent refractory symptoms include pain and dyspnea.¹
- Sedation in death agony: most patients die in a coma. Consciousness is first lost and then death occurs. Sedation is therefore not an essential procedure. If the dying process causes unbearable suffering for the patient, sedation may be instituted to relieve it.^{39,40,43,44}

Sedation is started "because the patient is dying" not "so that the patient will die." The goal is to keep the patient calm and with symptoms under control, but, if possible, to allow waking moments so that they can maintain contact with their family.^{39,40,43,44} Sedation should be sufficient, not necessarily deep.

The clinical history should reflect the symptom for which sedation is started, the information given to family members, the drug, and initial doses.^{1,45} Drugs and doses used for sedation are summarized in *Table 6*.

BEREAVEMENT SESSIONS OR DECONSTRUCTION OF CARE

Each death should be an opportunity for learning. The entire process of care is reviewed: diagnoses, therapeutic goals, treatments implemented or withdrawn, and decision-making. Each health care provider involved identifies positive and negative aspects as opportunities for improvement. It is also recommended to limit the communication and decision-making processes and the time of death.²³

Once the objective review stage has been completed, subjective aspects are assessed: disagreements with the family and among the health care team, loneliness in decision-making or in the administration of treatment, resulting tensions, etc. Holding this type of sessions regularly is critical for learning how to care for dying patients.^{21,31}

CONCLUSIONS

A palliative care approach is an appropriate therapeutic strategy indicated in certain circumstances and processes occurring in pediatric intensive care units. It is a dynamic approach based on individuals and their wishes and needs. It will be indicated both in end-of-life situations and in those in which, through the adequacy of care, it is in the patient's best interest to achieve discharge from the PICU or from the hospital with the intention of receiving care at home. Its objectives will include taking care of needs, avoiding medicalization, and preventing unnecessary admissions during the end of life. ■

REFERENCES

1. Leoz Gordillo I, García-Salido A, Niño Taravilla C, de Lama Caro-Patón G, et al. Mortality and adequacy of therapeutic effort in a tertiary pediatric intensive care department: An 11-year review. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2018; 42(9):561-3.
2. Fraser LK, Fleming S, Parslow R. Changing place of death in children who died after discharge from paediatric intensive care units: A national, data linkage study. *Palliat Med*. 2018; 32(2):337-46.
3. Lewis-Newby M, Clark JD, Butt WW, Dryden-Palmer K, et al. When a Child Dies in the PICU Despite Ongoing Life Support. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(8S suppl 2):S33-40.
4. Bobillo-Perez S, Segura S, Girona-Alarcon M, Felipe A, et al. End-of-life care in a pediatric intensive care unit: the impact of the development of a palliative care unit. *BMC Palliat Care*. 2020; 19(1):74.
5. Moynihan KM, Snaman JM, Kaye EC, Morrison WE, et al. Integration of Pediatric Palliative Care Into Cardiac Intensive Care: A Champion-Based Model. *Pediatrics*. 2019; 144(2):e20190160.

TABLE 6. *Drugs used for sedation*

Drug	Route of administration	Dosage	Remarks
Midazolam	Intravenous or subcutaneous	Loading dose: 0.05 mg/kg (up to 3.0 mg max.). As many loading doses as necessary will be given to achieve symptom control. Maintenance dose: initiate at 0.05–0.10 mg/kg/h depending on the response to the initial bolus.	The dose should be titrated according to symptom management and sedation level; there is no maximum dose described. In children with muscle involvement or weakness, lower loading doses (0.025 mg/kg) may be recommended. If chronic benzodiazepines have been administered before, higher loading and maintenance doses may be required to achieve an adequate sedation.
Phenobarbital	Subcutaneous, intramuscular or intravenous	IV loading dose: 1–6 mg/kg, repeat and increase the dose in increments of 1–2 mg/kg every 3 to 5 minutes until the desired effect is achieved. Maintenance dose: 1 mg/kg/h, adjust the dose as necessary until symptoms are controlled.	Second option. It is frequently used in cases of refractory seizures or refractory central nervous system irritability. It should not be mixed with other drugs in the same dilution. Assess for adjustment of drugs that may cause drug interactions with phenobarbital.
Propofol	Intravenous	Loading dose: 0.25–0.50 mg/kg (repeat if necessary). Initial maintenance dose: 1.0–4.0 mg/kg/h. Increase as needed until symptoms are controlled. Rescue dose: 50% of the effective dose used as loading dose.	Do not mix with other drugs. Assess for adjustment of drugs that may cause drug interactions with propofol.
Levomepromazine	Oral and intramuscular	Dose: 0.25–1 mg/kg/24 h (in continuous subcutaneous infusion or dividing the dose into 3 doses, every 8 hours). Increase as needed until symptoms are controlled.	It is rarely used.
Haloperidol	Oral and intramuscular	Loading dose: 0.05–0.1 mg/kg. Maintenance dose: 0.1 mg/kg/h. Increase as needed until symptoms are controlled.	It is an alternative to levomepromazine. It may be especially useful if used with another primary sedation agent and the patient presents with a significant agitation component.

Close monitoring is necessary, as in the case of adults. If possible, monitoring should cover the level of sedation, using scales validated for pediatric ages and adapted to the patient's communication skills.





Source: Developed by the authors based on articles used for review.

- Longden J. Paediatric palliative care and paediatric intensive care. *Nurs Crit Care*. 2012; 17(4):167-8.
- Madden K, Wolfe J, Collura C. Pediatric Palliative Care in the Intensive Care Unit. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2015; 27(3):341-54.
- Quinn M, Weiss AB, Crist JD. Early for Everyone: Reconceptualizing Palliative Care in the Neonatal Intensive Care Unit. *Adv Neonatal Care*. 2020; 20(2):109-17.
- Fraser LK, Parslow R. Children with life-limiting conditions in paediatric intensive care units: a national cohort, data linkage study. *Arch Dis Child*. 2018; 103(6):540-7.
- Marcus KL, Henderson CM, Boss RD. Chronic Critical Illness in Infants and Children: A Speculative Synthesis on Adapting ICU Care to Meet the Needs of Long-Stay Patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(8):743-52.
- Morrison W. Screening Criteria for Palliative Care Consultation? Leave It to the PICU Team. *Pediatr Crit Care Med*. 2021; 22(5):506-9.
- Morrison WE, Gauvin F, Johnson E, Hwang J. Integrating Palliative Care Into the ICU: From Core Competency to Consultative Expertise. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(8S Suppl 2):S86-91.
- Yotani N, Kizawa Y. Specialist Palliative Care Service for Children With Life-Threatening Conditions: A Nationwide Survey of Availability and Utilization. *J Pain Symptom Manage*. 2018; 56(4):582-7.
- Walters A, Grosse J. Is This My Home? A Palliative Care Journey Through Life and Death in the NICU: A Case Report. *Adv Neonatal Care*. 2020; 20(2):127-35.
- O'Keefe S, Maddux AB, Bennett KS, Youngwerth J, Czaja A. Variation in Pediatric Palliative Care Allocation Among Critically Ill Children in the United States. *Pediatr Crit Care Med*. 2021; 22(5):462-73.
- Fauman KR, Pituch KJ, Han YY, Niedner MF, et al. Predictors of depressive symptoms in parents of chronically ill children admitted to the pediatric intensive care unit. *Am J Hosp*

- Palliat Care*. 2011; 28(8):556-63.
17. Garcia X, Frazier E, Kane J, Jones A, et al. Pediatric Cardiac Critical Care Transport and Palliative Care: A Case Series. *Am J Hosp Palliat Care*. 2021; 38(1):94-7.
 18. October TW, Fisher KR, Feudtner C, Hinds PS. The parent perspective: "being a good parent" when making critical decisions in the PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(4):291-8.
 19. Rothschild CB, Derrington SF. Palliative care for pediatric intensive care patients and families. *Curr Opin Pediatr*. 2020; 32(3):428-35.
 20. Piva JP. Modes of death and the dying process in Brazilian PICU over the last 30 years: personal reflections. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(8S Suppl 2):S59-60.
 21. Dryden-Palmer K, Moore G, McNeil C, Larson CP, et al. Moral Distress of Clinicians in Canadian Pediatric and Neonatal ICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(4):314-23.
 22. Michelson KN, Patel R, Haber-Barker N, Emanuel L, Frader J. End-of-life care decisions in the PICU: roles professionals play. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(1):e34-44.
 23. Broman A, Williams C, Macauley R, Carney PA. A Mixed-Methods Quasi-Experimental Study on Perspectives Among Physicians and Nurses Regarding Use of Palliative Care Teams in the Pediatric Intensive Care Unit After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Am J Hosp Palliat Care*. 2021; 38(2):130-7.
 24. Falkenburg JL, van Dijk M, Tibboel D, Ganzevoort RR. The fragile spirituality of parents whose children died in the pediatric intensive care unit. *J Health Care Chaplain*. 2020; 26(3):117-30.
 25. Grosek S, Orazem M, Groselj U. Notes on the Development of the Slovenian Ethical Recommendations for Decision-Making on Treatment and Palliative Care of Patients at the End of Life in Intensive Care Medicine. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(8S Suppl 2):S48-52.
 26. Shaw C, Stokoe E, Gallagher K, Aladangady N, Marlow N. Parental involvement in neonatal critical care decision-making. *Sociol Health Illn*. 2016; 38(8):1217-42.
 27. Ciriello AG, Dizon ZB, October TW. Speaking a Different Language: A Qualitative Analysis Comparing Language of Palliative Care and Pediatric Intensive Care Unit Physicians. *Am J Hosp Palliat Care*. 2018; 35(3):384-9.
 28. Butler AE, Hall H, Copnell B. Becoming a Team: The Nature of the Parent-Healthcare Provider Relationship when a Child is Dying in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Nurs*. 2018; 40:e26-32.
 29. Rossfeld ZM, Miller R, Tumin D, Tobias JD, Humphrey LM. Implications of Pediatric Palliative Consultation for Intensive Care Unit Stay. *J Palliat Med*. 2019; 22(7):790-6.
 30. Parshuram C, Dryden-Palmer K. Practice in Pediatric Intensive Care: Death and Dying. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(8S Suppl 2):S1-3.
 31. Sellers DE, Dawson R, Cohen-Bearak A, Solomond MZ, Truog RD. Measuring the quality of dying and death in the pediatric intensive care setting: the clinician PICU-QODD. *J Pain Symptom Manage*. 2015; 49(1):66-78.
 32. Lamiani G, Giannini A, Fossati I, Prandi E, Vegni E. Parental experience of end-of life care in the pediatric intensive care unit. *Minerva Anesthesiol*. 2013; 79(12):1334-43.
 33. Woodruff AG, Bingham SB, Jarrarh RJ, Bass AL, Nageswaran S. A Framework for Pediatric Intensivists Providing Compassionate Extubation at Home. *Pediatr Crit Care Med*. 2021; 22(5):454-61.
 34. Noje C, Bernier ML, Costabile PM, Klein BL, Kudchadkar SR. Pediatric Critical Care Transport as a Conduit to Terminal Extubation at Home: A Case Series. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(1):e4-8.
 35. Seino Y, Kurosawa H, Shiima Y, Niitsu T. End-of-life care in the pediatric intensive care unit: Survey in Japan. *Pediatr Int*. 2019; 61(9):859-64.
 36. Fundora MP, Rodriguez Z, Mahle WT. Futility in the paediatric cardiac ICU. *Cardiol Young*. 2020; 30(10):1389-96.
 37. Richards CA, Starks H, O'Connor MR, Bourget E, et al. Physicians Perceptions of Shared Decision-Making in Neonatal and Pediatric Critical Care. *Am J Hosp Palliat Care*. 2018; 35(4):669-76.
 38. Howes C. Caring until the end: a systematic literature review exploring Paediatric Intensive Care Unit end-of-life care. *Nurs Crit Care*. 2015; 20(1):41-51.
 39. Agra-Tuñas C, Rodríguez-Ruiz E, Rodríguez Merino E, et al. How Do Children Die in PICUs Nowadays? A Multicenter Study From Spain. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(9):e610-6.
 40. Launes C, Cambra FJ, Jordán I, Palomeque A. Withholding or withdrawing life-sustaining treatments: an 8-yr retrospective review in a Spanish pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12(6):e383-5.
 41. Kolmar A, Hueckel RM, Kamal A, Dickerman M. Top Ten Tips Palliative Care Clinicians Should Know About Caring for Children in Neonatal and Pediatric Intensive Care Units. *J Palliat Med*. 2019; 22(9):1149-53.
 42. Meert KL, Keele L, Morrison W, Berg RA, et al. End-of-Life Practices Among Tertiary Care PICUs in the United States: A Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16(7):e231-8.
 43. Agra Tuñas MC, Grupo de Trabajo MONUCIP RETROSPECTIVO. Modos de fallecimiento de los niños en Cuidados Intensivos en España. Estudio MOMUCIP (modos de muerte en UCIP). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019; 91(4):228-36.
 44. Wu ET, Wang CC, Huang SC, Chen CH, et al. End-of-Life Care in Taiwan: Single-Center Retrospective Study of Modes of Death. *Pediatr Crit Care Med*. 2021; 22(8):733-42.
 45. Henderson CM, FitzGerald M, Hoehn KS, Weidner N. Pediatrician Ambiguity in Understanding Palliative Sedation at the End of Life. *Am J Hosp Palliat Care*. 2017; 34(1):5-19z.

Infección tardía por *Streptococcus agalactiae* asociada a la leche humana: reporte de 3 casos clínicos

Streptococcus agalactiae late onset infection associated with human milk: three cases report

Guadalupe Albornoz Crespo^a , Guadalupe Alda^b , Liliana Vázquez^{a,b} , Néstor Eduardo Vain^b , Ana Pedraza^a 

RESUMEN

La infección por estreptococo β -hemolítico del grupo B o *Streptococcus agalactiae* puede causar morbilidad grave y mortalidad en los recién nacidos, especialmente en prematuros. Las estrategias de prevención actuales han sido eficaces en reducir la frecuencia de sepsis neonatal temprana ocasionada por transmisión vertical. La incidencia de sepsis tardía por dicho microorganismo no se ha modificado y la vía de infección es menos clara. En niños amamantados, la transmisión a través de la leche materna es posible. Se presentan tres casos de infección tardía por estreptococo β -hemolítico del grupo B en recién nacidos prematuros alimentados con leche materna cuyas madres tenían mastitis. En todos los casos, tanto en el cultivo de la leche materna como en los hemocultivos de los neonatos se desarrolló el mismo microorganismo.

Palabras clave: *Streptococcus agalactiae*, sepsis neonatal, recién nacido prematuro, mastitis, leche materna.

ABSTRACT

Group B β -hemolytic *Streptococcus* or *Streptococcus agalactiae* is a major cause of morbidity and mortality in neonates, especially in premature infants. Current prevention strategies have been effective in reducing the frequency of early onset neonatal sepsis caused by vertical transmission. The incidence of late onset sepsis due to this microorganism has not changed and the route of infection is less clear. In breastfed infants, transmission through breast milk is possible. We report three cases of late group B β -hemolytic streptococcal infection in breastfed preterm infants whose mothers had mastitis. In all cases, both the breast milk culture and the blood cultures of the neonates developed the same microorganism.

Key words: *Streptococcus agalactiae*, neonatal sepsis, infant premature, mastitis, human milk.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e264>

Cómo citar: Albornoz Crespo G, Alda G, Vázquez L, Vain NE, Pedraza A. Infección tardía por *Streptococcus agalactiae* asociada a la leche humana: reporte de 3 casos clínicos. *Arch Argent Pediatr* 2022; 120(6):e264-e267.

INTRODUCCIÓN

El estreptococo β -hemolítico del grupo B (EGB) es una de las etiologías más frecuentes de sepsis neonatal. Existen dos formas de presentación: la sepsis temprana, secundaria a la colonización materna, y la sepsis tardía (ST), vinculada a otras fuentes de contagio. La ST presenta una incidencia estable de 0,3/1000 y se asocia con un compromiso meníngeo cercano al 30%.¹ Se comunican aquí tres casos de ST por EGB en prematuros alimentados con leche materna (LM) cuyas madres presentaban mastitis por el mismo microorganismo.

Caso 1

Madre de 35 años, primigesta, que presentó rotura prematura de membranas a las 23 semanas de edad gestacional. A las 27 semanas nació una niña con peso de 945 g y puntaje de Apgar 3/5/7. Requiere asistencia respiratoria mecánica (ARM) durante 96 horas por enfermedad de membrana hialina con evolución posterior favorable. A los 59 días de vida, y con 1924 g de peso, reingresó en ARM y se inició tratamiento antibiótico por presunción diagnóstica de ST con vancomicina y meropenem. Al segundo día se identificó la presencia de EGB en los hemocultivos y se indicó tratamiento con penicilina G sódica en dosis de 50 000 UI/kg/dosis cada 8 horas durante 10 días. A las 48 horas de iniciado el tratamiento, la madre presentó manifestaciones clínicas compatibles con mastitis y se inició el tratamiento con cefalexina. Se realizó un cultivo de LM con rescate de EGB, se rotó el antibiótico por penicilina y, con base en los

- a. Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
b. Sanatorio de la Trinidad Palermo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Guadalupe Albornoz Crespo:
guadalupealbornoz74@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-8-2021

Aceptado: 26-1-2022

reportes bibliográficos,² se suspendió la lactancia, que se reinició con dos cultivos de LM negativos y una vez completado el tratamiento. La niña continuó sin complicaciones clínicas y recibió el alta a los 100 días de vida, con un peso de 3190 g y alimentada a pecho exclusivo. Hasta el momento de este reporte, continúa en seguimiento con buena evolución y alimentada con LM exclusiva.

Casos 2 y 3

Madre de 31 años, primigesta de gemelares monocoriales biamnióticos. En la semana 19 de gestación requirió ablación con láser por síndrome transfusor-transfundido. A las 28 semanas, se realizó cesárea por restricción del crecimiento de la segunda gemelar.

La primera gemelar nació con 1108 g (pretérmino de peso adecuado) y puntaje de Apgar de 8/9. Requirió CPAP durante 96 horas, inició alimentación con LM y nutrición parenteral desde el primer día de vida. Desde los 15 días de vida recibió LM fortificada y fórmula para prematuros.

La segunda gemelar nació con 630 g (pretérmino de muy bajo peso) y puntaje de Apgar de 7/9. Requirió CPAP durante 7 días. Recibió igual esquema de alimentación. Ambas recién nacidas (RN) continuaron con buena evolución. A los 34 días de vida, la primera gemelar, y un día después la segunda, comenzaron con hipotermia, letargia, palidez y distensión abdominal. Se suspendió el aporte enteral y se inició tratamiento vancomicina y meropenem por presunción diagnóstica de ST. Los hemocultivos y cultivos de líquido cefalorraquídeo de ambas fueron positivos para EGB y se adecuó el tratamiento a ampicilina 100 mg/kg/dosis cada 8 horas.

La primera gemelar completó 10 días de ampicilina, reinició la alimentación con leche de fórmula al 5º día de tratamiento, y fue dada de alta con 36 semanas de edad corregida con buena evolución posterior. La segunda gemelar ingresó en ARM y presentó hipotensión refractaria al tratamiento. Falleció a las 24 horas de iniciado el cuadro. La familia no dio su consentimiento para la autopsia.

La madre había comenzado 48 horas antes del inicio de los síntomas en sus hijas, con mastitis y se encontraba recibiendo tratamiento con cefalexina previa toma de cultivos de LM que desarrollaron EGB. La mastitis presentó buena evolución clínica, pero 4 cultivos de LM fueron persistentemente positivos. Debido a esto y al antecedente del fallecimiento de una

de las gemelas, se aceptó la decisión familiar de discontinuar la LM.

DISCUSIÓN

El *S. agalactiae* forma parte de la flora habitual del tracto gastrointestinal, genitourinario y de la faringe.¹ El 50 al 70 % de los hijos de madres portadoras se colonizan intraútero o en el nacimiento, y alrededor del 1 % desarrollan sepsis. Si bien la administración de antibióticos intraparto logró disminuir el riesgo de sepsis neonatal temprana,³ no modificó la incidencia de ST, que en Estados Unidos se mantiene en un promedio de 0,31/1000 RN vivos.⁴ Puede adquirirse por contacto con la madre colonizada o por otras fuentes de transmisión horizontal y se manifiesta a partir del séptimo día de vida.

Se presentan los casos de tres bebés de pretérmino alimentados con leche humana que desarrollaron sepsis por *S. agalactiae* cuyas madres presentaban mastitis por el mismo microorganismo. Esta forma de transmisión es poco frecuente, pero debe considerarse para su detección y tratamiento temprano.

Si bien la LM protege contra las infecciones y representa una fuente de inmunoglobulina G específica contra el EGB,⁵ algunas comunicaciones sugieren que, en raras ocasiones, tanto la ST como las recurrencias de la enfermedad se pueden adquirir a partir de la colonización de los conductos galactóforos de madres con síntomas de mastitis.¹ La recurrencia por EGB ocurre en el 0,5 % al 3 % de los casos, con una edad promedio del primer episodio de 10 días y de aproximadamente 40 días en el segundo.⁶

Se postulan tres posibles vías de contaminación de la LM. La primera es que la contaminación mamaria se produce por un proceso circular, la orofaringe del RN se colonizaría en el período perinatal, lo que favorecería la contaminación de los conductos galactóforos durante la succión. El segundo mecanismo sería la contaminación del sistema linfático periductal a través de una grieta en el pezón, también durante la succión. El tercer mecanismo sería la translocación bacteriana desde el tracto gastrointestinal materno, lo que permitiría la llegada del microorganismo por los vasos linfáticos a las glándulas mamarias.⁷ Por este mecanismo, el microorganismo se multiplicaría en la leche e infectaría al RN.

La prematuridad es un importante factor de riesgo para la ST por EGB. La inmadurez del sistema inmunitario asociada a la colonización persistente facilita la susceptibilidad a la infección

y la recurrencia. Otros factores involucrados son la virulencia bacteriana y la integridad de la mucosa.^{7,8}

Múltiples publicaciones de reportes de casos manifiestan esta asociación. Entre ellas, Kotiw y col. examinaron tres casos de recurrencia de infección por EGB mediante amplificación de ADN en LM, mucosa oral y cultivos de los neonatos y en todos detectaron que las cadenas de EGB fueron idénticas.⁹ Bingen y col. detectaron cadenas de ADN ribosómico de EGB idénticas en los cultivos de madres con mastitis e hijos con sepsis por EGB, lo que sugiere que la LM podría ser el origen de la infección.¹⁰ Zimmerman y col. realizaron una revisión de casos publicados y encontraron 29 reportes de infección por EGB en prematuros asociada a LM contaminada.⁷ La presentación simultánea de la infección por EGB en gemelos ha sido comunicada por Ager y col.¹¹ y por Davanzo y col.,² apoyando la hipótesis de la infección a partir de la LM como origen común.

Burianová y col. estudiaron muestras de LM tomadas entre los 3 y 7 días de vida del RN y publicaron una incidencia del 0,8 % independientemente del estado de colonización prenatal.¹² El serotipo asociado con mayor frecuencia a la LM es el tipo III, que puede encontrarse en el tracto digestivo por períodos prolongados con un inóculo alto. Con menos frecuencia pueden encontrarse los serotipos Ib y IV.⁷

La mastitis es un proceso infeccioso, generalmente unilateral y secundario a la estasis de leche, con compromiso del tejido intersticial.¹³ Es más frecuente en el primer trimestre posparto. El asesoramiento a las madres y las intervenciones oportunas resultan en una disminución de su incidencia. Hay consenso general de que la mastitis no contraindica la lactancia materna en el RN de término, pero faltan guías que aclaren qué conducta se debe seguir en prematuros. Davanzo y col. proponen una guía para estos casos y recomiendan discontinuar la LM hasta descartar la presencia del EGB. De confirmarse la presencia de la bacteria, plantean realizar el tratamiento adecuado y documentar su negativización antes de reanudarla.²

El cultivo de LM es importante para el diagnóstico y tratamiento adecuados. Se debe obtener una muestra de cada mama dos horas después de una toma con técnica adecuada y procesarlas lo antes posible.¹⁴

Debido a la dificultad para alcanzar concentraciones antibióticas bactericidas en el

tejido mamario, la cura clínica no siempre se acompaña de cura bacteriológica. Se propone documentar la negativización de la leche previo a reiniciar la lactancia.²

Los beneficios de la LM son especialmente importantes para el prematuro por sus múltiples ventajas nutricionales e inmunitarias, menor riesgo de sepsis y enteritis necrosante, así como mejores índices de desarrollo mental, psicomotor y conductuales.¹⁵ Por este motivo, se decidió que las madres continúen con la extracción de leche para sostener la producción de leche y reiniciar la lactancia lo antes posible.

Debido a la baja incidencia de la asociación entre mastitis materna por EGB y sepsis neonatal tardía, la información proviene de comunicaciones de casos. En los prematuros, esta asociación puede tener consecuencias graves, por eso se comparte la propuesta de suspender la lactancia materna de manera transitoria hasta documentar la ausencia del EGB.² En los casos aquí presentados se decidió reiniciar la alimentación con LM con cultivos negativos y respetando el deseo de la familia.

Como medida preventiva, es fundamental evitar el desarrollo de mastitis como uno de los aspectos para promover, proteger y apoyar la lactancia materna.¹³ ■






REFERENCIAS

- Filleron A, Lombard F, Jacquot A, Jumas-Bilak E, et al. Group B streptococci in milk and late neonatal infections: an analysis of cases in the literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2014;99(1):F41-7.
- Davanzo R, De Cunto A, Travan L, Bacolla G, et al. To feed or not to feed? Case presentation and best practice guidance for human milk feeding and group B streptococcus in developed countries. *J Hum Lact*. 2013;29(4):452-7.
- Money D, Allen VM, Infectious Diseases Committee. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(10):939-48.
- Nanduri SA, Petit S, Smelser C, Apostol M, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset and Late-Onset Group B Streptococcal Disease in the United States, 2006 to 2015: Multistate Laboratory and Population-Based Surveillance. *JAMA Pediatr*. 2019;173(3):224-33.
- Edwards MS, Munoz FM, Baker CJ. Antibodies to type III group B streptococcal polysaccharide in breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(10):961-3.
- Joubrel C, Tazi A, Six A, Dmytruk N, et al. Group B streptococcus neonatal invasive infections, France 2007-2012. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):910-6.
- Zimmermann P, Gwee A, Curtis N. The controversial role of breast milk in GBS late-onset disease. *J Infect*. 2017;74 Suppl 1:S34-40.
- Atkins JT, Heresi GP, Coque TM, Baker CJ. Recurrent group B streptococcal disease in infants: Who should receive rifampin?. *J Pediatr*. 1998;132(3 Pt 1):537-9.
- Kotiw M, Zhang GW, Daggard G, Reiss-Levy E, et al. Late-onset and recurrent neonatal Group B streptococcal

- disease associated with breast-milk transmission. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6(3):251-6.
10. Bingen E, Denamur E, Lambert-Zechovsky N, Aujard Y, et al. Analysis of DNA restriction fragment length polymorphism extends the evidence for breast milk transmission in *Streptococcus agalactiae* late-onset neonatal infection. *J Infect Dis.* 1992;165(3):569-73.
 11. Ager EPC, Steele ED, Nielsen LE, Nestander MA, et al. Hypervirulent *Streptococcus agalactiae* septicemia in twin ex-premature infants transmitted by breast milk: report of source detection and isolate characterization using commonly available molecular diagnostic methods. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):55.
 12. Burianová I, Paulová M, Cermák P, Janota J. Group B streptococcus colonization of breast milk of group B streptococcus positive mothers. *J Hum Lact.* 2013;29(4):586-90.
 13. Foxman B, D'Arcy H, Gillespie B, Bobo JK, Schwartz K. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol.* 2002;155(2):103-14.
 14. Arroyo R, Mediano P, Martín V, Jiménez E, et al. Diagnóstico etiológico de las mastitis infecciosas: propuesta de protocolo para el cultivo de muestras de leche humana. *Acta Pediatr Esp.* 2011;69(6):276-81.
 15. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics.* 2007;120(4):e953-9.

Fenotipos inesperados en el síndrome de Alport: la necesidad del estudio genético

Unexpected phenotypes in Alport syndrome: the need for genetic testing

Cristina J. Blázquez Gómez^a , Lucas R. Díaz Anadón^b , Alicia Pérez Pérez^b , Flor Ángel Ordóñez Álvarez^b , Fernando Santos Rodríguez^{b,c} 

RESUMEN

El diagnóstico del síndrome de Alport supone un reto en la edad pediátrica, debido a la ausencia de fenotipos clínicos esperados de la enfermedad, su clásica caracterización de entidad rara y la práctica muy restringida de biopsias renales con análisis rutinario de la muestra por microscopía electrónica durante la infancia. Se presentan las características clínicas y genéticas de 6 pacientes pediátricos (4 mujeres) diagnosticados de síndrome de Alport en dos centros hospitalarios entre 2018 y 2021. Todos los pacientes presentaron un debut clínico claramente diferente y ninguno presentó complicaciones auditivas ni oftalmológicas. La mitad carecía de antecedentes familiares de enfermedad renal crónica. Ninguna biopsia renal realizada confirmó el diagnóstico. Todos los pacientes fueron confirmados genéticamente y fueron el caso índice del estudio familiar. Esta serie ilustra la presencia de fenotipos clínicos inesperados en el síndrome de Alport y refleja la necesidad de incorporar el estudio genético para su diagnóstico.

Palabras clave: síndrome de Alport, hematuria, proteinuria, enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

The diagnosis of Alport syndrome is a challenge in the pediatric age, due to the absence of expected clinical phenotypes of the disease, its classic characterization of a rare disease and the very restricted practice of renal biopsies with routine analysis of the sample by electron microscopy during infancy. The clinical and genetic characteristics of 6 pediatric patients (4 women) diagnosed with Alport syndrome in two hospital centers between 2018 and 2021 are reported. All patients presented a clearly different clinical debut and none presented auditory or ophthalmological complications. Half had no family history of chronic kidney disease. No kidney biopsy performed confirmed

the diagnosis. All patients were genetically confirmed and were the index case in the family study. This series illustrates the presence of unexpected clinical phenotypes in Alport syndrome and reflects the need for the incorporation of the genetic study for its diagnosis.

Key words: Alport syndrome, hematuria, proteinuria, chronic kidney disease.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e268>

Cómo citar: Blázquez Gómez CJ, Díaz Anadón LR, Pérez Pérez A, Ordóñez Álvarez FA, Santos Rodríguez F. Fenotipos inesperados en el síndrome de Alport: la necesidad del estudio genético. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):e268-e271.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alport (SA) es una enfermedad que afecta la membrana basal del glomérulo renal.^{1,2} Se produce por alteraciones en los genes que codifican las cadenas α -3, α -4 y α -5 que conforman la estructura en triple hélice del colágeno tipo IV: COL4A3, COL4A4, COL4A5.¹ Esta entidad se transmite ligada al cromosoma X (SALX), en el 85 % de los casos que tienen mutaciones en COL4A5, o de forma autosómica recesiva con dos mutaciones en COL4A3 y COL4A4, a diferencia de la nefropatía por membrana basal fina o hematuria familiar benigna, que tiene mutaciones en uno de estos dos genes y sigue un patrón de herencia autosómico dominante.^{1,3}

La presentación clínica, la evolución y el pronóstico del SA son heterogéneos.^{4,5} Los varones con SALX progresan a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en la segunda o tercera década de vida, con complicaciones extrarrenales asociadas frecuentemente, como hipoacusia y manifestaciones oculares patognomónicas.^{1,2,4-6}

El diagnóstico de SA se puede realizar por estudio genético molecular, biopsia cutánea o renal.⁶ Sin embargo, la supuesta baja prevalencia del SA, la ausencia de progresión a enfermedad renal terminal y de complicaciones extrarrenales durante la etapa infantil –además del fenotipo

- Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Príncipe de Asturias; Madrid, España.
- Área de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.
- Área de Pediatría, Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, España.

Correspondencia:

Cristina J. Blázquez Gómez: blazquezg1@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-10-2021

Aceptado: 31-1-2022

clínico amplio, heterogéneo y, en ocasiones, atípico- han generado dificultades en el reconocimiento y en el diagnóstico precoz de esta entidad.²

Si bien no existe en el momento actual un tratamiento específico para el SA, la terapia bloqueadora del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede enlentecer la progresión a ERCT, ya desde la edad pediátrica, en caso de proteinuria.⁷ Se presentan 6 casos pediátricos con manifestaciones clínicas heterogéneas etiquetados recientemente de SA sobre la base del estudio genético, con el fin de concienciar al pediatra sobre la necesidad de pensar en esta entidad para su diagnóstico correcto.

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

(Tabla 1)

Caso I: niña de dos años, con sospecha de nefropatía por inmunoglobulina A por haber presentado hematuria recurrente coincidente con infecciones respiratorias. Dos años más tarde, se detectó proteinuria en rango nefrótico. Su madre había sido diagnosticada súbitamente de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en la segunda década de vida, sin etiología identificada previamente. El estudio genético, mediante

secuenciación masiva de 70 genes asociados a nefropatías hereditarias, detectó una variante patogénica en heterocigosis en *COL4A5*.

Caso II-1: niño de cinco años diagnosticado de síndrome nefrótico con recaídas frecuentes, con remisión completa tras ciclofosfamida. Se detectó microhematuria persistente entre las recaídas. A los doce años, desarrolló brotes de hematuria macroscópica en relación con infecciones y vacunación, junto con proteinuria persistente. Su abuelo materno había fallecido por ERCT no filiada e hipoacusia de diagnóstico tardío. La secuenciación de *COL4A5* detectó una variante *missense* en hemicigosis.

Caso II-2: niña de tres años, hermana del caso II-1, que debutó con microhematuria intermitente que evolucionó a persistente a los nueve años. Presentó un único episodio de macrohematuria, en contexto de infección respiratoria. Se detectó la misma variante del caso II-1 en heterocigosis.

Caso III: niño de ocho años con hipertensión arterial y proteinuria nefrótica sin datos clínicos ni bioquímicos de síndrome nefrótico. El estudio

TABLA 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes clínicos con diagnóstico genético de síndrome de Alport

Caso	I	II-1	II-2	III	IV-1	IV-2
Presentación clínica	Hematuria macroscópica	Síndrome nefrótico	Asintomática	HTA	Asintomática	
Lesión ocular/hipoacusia	No/No	No/No	No/No	Sí/Sí*	No/No	No/No
Edad al diagnóstico (años)	4	13	10	9	7	9
Evolución clínica	Proteinuria progresiva	Hematuria recurrente y proteinuria progresiva	Único episodio de hematuria macroscópica	HTA y proteinuria progresiva	Ninguna	
Histología renal	Normal	No realizada		GESF	No realizada	
Estudio genético	Heterocigosis. Gen <i>COL4A5</i> : c.3257G>A	Hemicigosis. Gen <i>COL4A5</i> : c.4297 G>T		Hemicigosis. Gen <i>COL4A5</i> : P1177Lfs*124.	Heterocigosis compuesta. Gen <i>COL4A3</i> : c4500 del G y c.4981 C>T	
Tratamiento	IECA+ARA II	IECA	No	IECA +ARA II	No	No
Familiares diagnosticados	Progenitora	Hermana (caso II-2) y progenitora	No	No	Hermana (caso IV-2)	No

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II.

GESF: glomeruloesclerosis focal y segmentaria. HTA: hipertensión arterial.

*Desarrollo de hipoacusia neurosensorial a los 8 años y detección de lenticono a los 9 años.

genético mediante secuenciación masiva de 180 genes asociados a nefropatías demostró una variante patogénica *de novo* en hemicigosis en COL4A5.

Caso IV-1: niña de siete años, sana, en la que se detectó hematuria microscópica persistente sin otros hallazgos de interés en un control rutinario. La madre presentaba hematuria microscópica persistente. El estudio genético de los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5 identificó una heterocigosis compuesta en COL4A3. El estudio de cosegregación reveló que una variante procedía del padre y la otra, de la madre.

Caso IV-2: niña de nueve años con hematuria microscópica persistente y hermana de caso IV-1. Se detectó la misma variante genética que en el caso IV-1.

DISCUSIÓN

La sospecha clínica del SA surge habitualmente ante la aparición de clínica de hematuria macroscópica de origen glomerular y recidivante, coincidente o no con infecciones respiratorias, junto con proteinuria, esto sumado a manifestaciones extrarrenales y antecedentes familiares compatibles. En nuestro medio, la nefropatía por inmunoglobulina A es la causa más frecuente de hematuria glomerular, debido al descenso en incidencia de las glomerulonefritis postestreptocócicas, mientras que el SA constituye una etiología mucho menos frecuente. Sin embargo, en otras poblaciones se ha descrito recientemente una elevada prevalencia de SA.^{8,9}

Nuestro conocimiento del SA, desde su descripción en 1917, ha experimentado profundos cambios que repercuten a nivel diagnóstico, terapéutico y pronóstico.^{1,2,5,10} En efecto, se ha pasado del diagnóstico fenotípico clásico e histológico renal a su redefinición como alteraciones genéticas del colágeno tipo IV, que presentan una gran heterogeneidad fenotípica en sus manifestaciones.³

La triada clásica y esperada de hematuria macroscópica, hipoacusia neurosensorial y afectación ocular no se encuentra presente en ningún caso de nuestra serie, lo que concuerda con su escasa frecuencia en las cohortes pediátricas publicadas, donde la mayoría de los pacientes se habían presentado únicamente con hematuria macroscópica.^{10,11} Los casos descritos en nuestra serie ponen de manifiesto la presencia de fenotipos atípicos en el SA; aunque todos

ellos compartieron, de manera persistente o intermitente en su evolución, la presencia de microhematuria. En efecto, el solapamiento fenotípico con otras patologías renales, como el síndrome nefrótico idiopático atípico (como en el caso II-1) y la nefropatía por inmunoglobulina A (caso I), en ausencia de manifestaciones extrarrenales, debe hacernos hipotetizar sobre una posible heterogeneidad clínica fenotípica en el SA. El reconocimiento de esta diversidad fenotípica del SA podría conducir a un aumento de casos diagnosticados de esta patología y, por ende, retrasar la progresión a ERCT en estos pacientes.

Es llamativa la escasa rentabilidad diagnóstica de la biopsia renal para el SA en nuestra serie. Sin embargo, esta misma apreciación ha sido compartida por otras series y podría deberse a la ausencia de indicaciones universales firmemente establecidas para el momento de su realización. Además, se sabe que, en estadios muy precoces, la sensibilidad de esta técnica es menor, por la ausencia de hallazgos histológicos específicos en la membrana basal glomerular. Cabe destacar el hallazgo histológico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), tanto en la madre del caso I como en el caso III, ya que la GEFS tradicionalmente no estaba asociada al SA. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que pacientes con diagnóstico histológico de GEFS pueden ser portadores de mutaciones en los genes COL4A3-5.^{11,13}

La incorporación del estudio genético fue clave para el diagnóstico de los pacientes de nuestra serie: no solo permitió identificar el caso índice, sino que también ayudó a la identificación de los familiares afectados y a establecer un asesoramiento genético de cara al futuro. Se ha de resaltar que los hallazgos genéticos, en algunos casos como en el SALX, pueden determinar el ritmo de progresión a ERCT.^{6,11} Se ha demostrado que, ya en la edad pediátrica, la introducción temprana de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) ante la aparición de microalbuminuria enlentece la progresión a ERCT.^{5,6}

CONCLUSIÓN

Esta serie ilustra la variabilidad fenotípica inesperada que puede presentar el SA y la consecuente necesidad de incluir el estudio genético para realizar un diagnóstico más eficaz, correcto y precoz en la etapa infantil. De este modo, incorporando el estudio genético a pacientes con sospecha de SA, podríamos









anticiparnos a la ERCT, evitar fármacos inmunosupresores innecesarios y proporcionar un consejo genético adecuado. ■

REFERENCIAS

1. Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(3):364-75.
2. Kruegel J, Rubel D, Gross O. Alport syndrome - Insights from basic and clinical research. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9(3):170-8.
3. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV $\alpha345$: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int*. 2018; 93(5):1045-51.
4. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, Marchi M, et al. X-linked Alport syndrome: Natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(4):649-57.
5. Kashtan CE, Ding J, Gregory M, Gross O, et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: A statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28(1):5-11.
6. Kashtan C. Long-term management of Alport syndrome in pediatric patients. *Pediatr Heal Med Ther*. 2013; 4:41-5.
7. Gross O, Tönshoff B, Weber LT, Pape L, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int*. 2020; 97(6):1275-86.
8. Brown DD, Reidy KJ. Approach to the Child with Hematuria. *Pediatr Clin North Am*. 2019; 66(1):15-30.
9. Shibano T, Takagi N, Maekawa K, Mae H, et al. Epidemiological survey and clinical investigation of pediatric IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2016; 20(1):111-7.
10. Zhang L, Sun BC, Zhao BG, Ma QS. An overview of the multi-pronged approach in the diagnosis of Alport syndrome for 22 children in Northeast China. *BMC Nephrol*. 2020; 21(1):294.
11. Ozdemir G, Gulhan B, Atayar E, Saygili S, et al. COL4A3 mutation is an independent risk factor for poor prognosis in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(10):1941-52.
12. Deltas C, Savva I, Voskarides K, Papazachariou L, Pierides A. Carriers of Autosomal Recessive Alport Syndrome with Thin Basement Membrane Nephropathy Presenting as Focal Segmental Glomerulosclerosis in Later Life. *Nephron*. 2015; 130(4):271-80.
13. Xie J, Wu X, Ren H, Wang W, et al. COL4A3 mutations cause focal segmental glomerulosclerosis. *J Mol Cell Biol*. 2014; 6(6):498-505

Paciente con quistes pulmonares y diagnóstico de coinfección con tuberculosis e hidatidosis: reporte de un caso pediátrico

Patient with pulmonary cysts and diagnosis of co-infection with tuberculosis and hydatidosis. Pediatric cases report

Victoria Portillo^a , Federico Paruelo^b , Virginia Olivar^c , Fernanda Lascano^d ,
Isabel Rosa del Valle Squassi^e , Guillermo Moscatelli^f , Alberto Maffey^c , Jaime Altcheh^f 

RESUMEN

Existen numerosas entidades en la población pediátrica que pueden presentarse en forma de quistes o como lesiones de similares características. De estas patologías, las infecciosas son las más frecuentes. Se presenta el caso de una paciente oriunda de Bolivia con migración reciente a la Argentina que presentó una coinfección con tuberculosis e hidatidosis pulmonar. Ambas infecciones se pueden presentar con signos y síntomas similares y, aunque la asociación citada es poco frecuente en la bibliografía, ciertos mecanismos inmunitarios podrían intervenir en la coinfección de parásitos helmintos y micobacterias. Ambas patologías son infecciones prevalentes en nuestra región y deben ser tenidas en cuenta entre los diagnósticos diferenciales ante pacientes con imágenes quísticas o cavitarias pulmonares.

Palabras clave: Echinococcus, Mycobacterium tuberculosis, coinfección, tuberculosis pulmonar, equinocosis pulmonar.

ABSTRACT

Numerous entities in the pediatric population can present in the form of cysts or as lesions with similar characteristics.

Of the pathologies that can cause these images in children, infectious diseases are the most frequent. We present the case of a native of Bolivia with recent immigration to Argentina who presented a pulmonary co-infection with tuberculosis and hydatidosis. Both infections can present with similar signs and symptoms and although this association is rarely reported in the literature, certain immunological mechanisms could intervene in the causal association of co-infection between helminth parasites and mycobacteria. Both pathologies are very prevalent infections in our region and should be taken into account among the differential diagnoses in patients with cystic or cavitary pulmonary diseases.

Key words: Echinococcus, Mycobacterium tuberculosis, coinfection, pulmonary tuberculosis, pulmonary echinococcosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e272>

Cómo citar: Portillo V, Paruelo F, Olivar V, Lascano F, et al. Paciente con quistes pulmonares y diagnóstico de coinfección con tuberculosis e hidatidosis: reporte de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):e272-e277.

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Residencia, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Centro Respiratorio, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Servicio de Parasitología y Chagas, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Sección Tisiología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Parasitología y Chagas, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Victoria Portillo: portillo.victoria@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-9-2021

Aceptado: 11-2-2022

INTRODUCCIÓN

Tanto la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (MbTB) como la hidatidosis, causada por el parásito *Echinococcus granulosus*, presentan prevalencia alta en nuestra región, con un grado elevado de coincidencia geográfica.^{1,2} Las respuestas inmunitarias inducidas por helmintos extracelulares y las inducidas por micobacterias intracelulares suelen ser antagónicas y pueden causar alteraciones inmunitarias con potencial influencia sobre otras infecciones.^{3,4}

Se presenta el caso de una paciente oriunda de Bolivia que presentó una coinfección de tuberculosis con hidatidosis pulmonar. Si bien esta coinfección es poco frecuente, existe interés científico en su posible asociación causal.⁵

CASO CLÍNICO

Paciente de 14 años de sexo femenino, oriunda de La Paz (Bolivia), que consultó en un hospital general por fiebre, disnea, pérdida

de peso y tos hemoptoica de una semana de evolución. Negaba antecedentes patológicos. No estaba escolarizada y hacía 6 meses que vivía en Argentina. Al interrogatorio se detectó la presencia de necesidades básicas insatisfechas con mal acceso al sistema de salud; vivienda compartida con otras 12 personas en condiciones de hacinamiento.

Se la evaluó en regular estado general, adelgazada (peso: 40 kg; talla: 150 cm; índice

de masa corporal: 17,7), con hipoventilación en ambas bases pulmonares y campo medio izquierdo. Se solicitó hemograma, que reveló eosinofilia moderada (2000 eosinófilos/mm³) y trombocitosis (651 000/mm³), y proteinograma con hipergammaglobulinemia. La radiografía y la tomografía computada (TC) de tórax evidenciaron tres imágenes quísticas en el parénquima pulmonar (Figuras 1 y 2). Se solicitó entonces una TC abdominal en búsqueda de quistes

FIGURA 1. Radiografía de tórax de frente y de perfil de la paciente presentada en el caso clínico. A, Proyección de frente: en el hemitórax derecho se observa en el lóbulo inferior una imagen redondeada de aspecto quístico, con bordes definidos y nivel hidroaéreo en su interior (número 1, flechas rojas). En el hemitórax izquierdo se observa, en los campos medio e inferior, radiopacidad homogénea de límites netos (número 2, flechas verdes), en cuyo interior se destaca una imagen redondeada de mayor densidad (números 3, flechas amarillas). B, proyección de perfil: se evidencian las tres imágenes descritas en la proyección de frente.

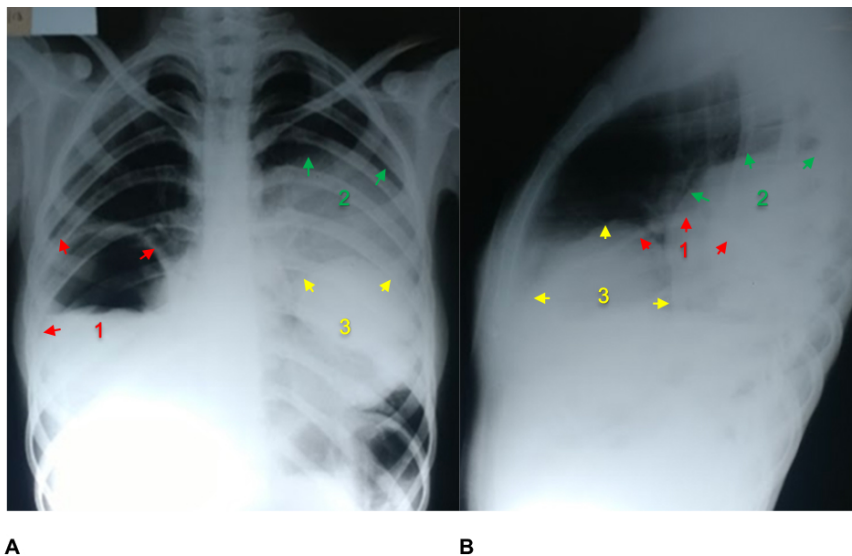
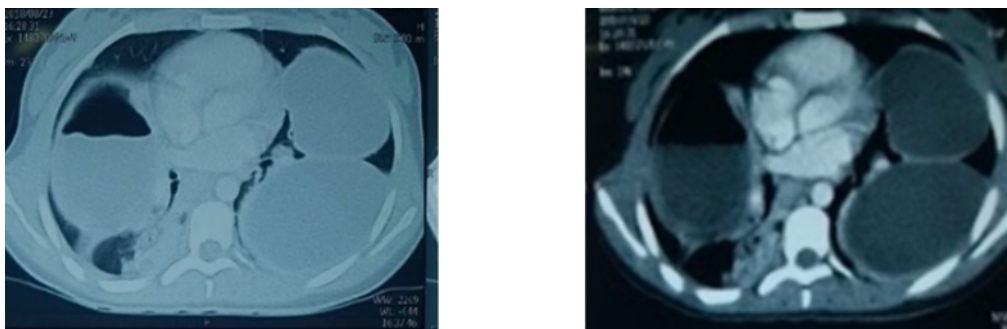


FIGURA 2. Tomografía computada de tórax de la paciente presentada en el caso clínico: corte axial en ventana pulmonar y mediastínica con contraste intravenoso. En el hemitórax izquierdo se visualizan dos imágenes redondeadas voluminosas, contiguas, con contenido líquido homogéneo. En el hemitórax derecho, se observa una imagen quística con presencia de nivel hidroaéreo cuya superficie presenta aspecto festoneado. Esto sugiere comunicación del quiste con la vía aérea, lo que indica la presencia de una complicación. Adyacente al quiste, se observa colapso del parénquima, compatible con atelectasia.



hidatídicos hepáticos, sin hallazgos patológicos. Se tomaron muestras de esputo para cultivo de MbTB, se realizó la prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD) y baciloscopia de esputo (x 3), que fueron negativas y se solicitó su derivación a hospital pediátrico para la eventual resolución quirúrgica por presentar una lesión de gran tamaño con compromiso respiratorio. Se realizó serología por enzimoimmunoensayo (ELISA) Ag 5 para *E. granulosus*, con resultado positivo (33,12 UI). Se inició quimioprofilaxis con albendazol en dosis de 10 mg/kg/día en dos tomas diarias durante 30 días más quistectomía derecha posterior. El diagnóstico de quiste hidatídico se confirmó por anatomía patológica: "Pared de formación quística constituida por material laminar, homogéneo, eosinófilo y acelular dispuesto en capas. Se destaca la presencia de estructuras birrefringentes en forma de gancho (escólices)".

Luego de una recuperación favorable, se indicó el egreso hospitalario y continuar tratamiento con albendazol en forma ambulatoria como quimioprofilaxis preoperatoria para la resección de quiste izquierdo en un segundo tiempo. El tratamiento fue discontinuado por escaso acceso al sistema de salud.

Consultó nuevamente dos meses después de la cirugía, por descompensación respiratoria con disnea, esputos hemoptoicos y fiebre de 24 horas de evolución. La radiografía de tórax (Figura 3) evidenció una imagen compatible con derrame pleural izquierdo; la TC de tórax (Figura 4) mostró dos quistes complicados. Se recibió en ese momento resultado de cultivo realizado durante la internación previa, que fue positivo para MbTB. Se inició tratamiento para tuberculosis pulmonar grave con cuatro fármacos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol). Se reinició quimioprofilaxis con albendazol a la dosis previa durante 30 días. La paciente presentó una evolución favorable con resolución de los signos y síntomas y las imágenes radiológicas. Al mes de iniciado el tratamiento antituberculoso observado y controlado en forma directa por el personal de salud especialista en fisiología, se realizó la quistectomía izquierda.

Luego del egreso hospitalario, continuó con el tratamiento para tuberculosis, completó 6 meses y recibió albendazol durante 25 días más. La serología realizada 10 días después de la cirugía mostró resultados en descenso (ELISA Ag5: 14,1 UI) y la eosinofilia resolvió por completo. Además, se vinculó a la paciente con

el servicio de Trabajo Social para garantizar un abordaje integral. Se realizó catastro y tratamiento a familiares de la paciente. Durante el primer año de seguimiento, la paciente no presentó complicaciones.

DISCUSIÓN

Un quiste pulmonar es una lesión de paredes de espesor menor o igual a 2 mm y contenido líquido. Las causas más frecuentes en pediatría son las infecciosas. El diagnóstico diferencial se basa en sus características; en la Tabla 1 se describen los principales diagnósticos diferenciales.⁶ Debido a la amplia disponibilidad, la herramienta principal para el diagnóstico suele ser la radiografía, que puede complementarse con una TC de tórax (patrón de oro para el diagnóstico). Esta última suele solicitarse frente a dificultades en la observación radiológica o como estudio prequirúrgico en quistes complicados. El manejo del quiste pulmonar varía desde la resolución quirúrgica hasta la conducta expectante y dependerá de la causa y las características clínicas.

Aunque la tuberculosis causa lesiones cavitarias y la hidatidosis da origen a quistes, estas no son siempre diferenciables en la radiografía, por lo que puede requerirse una TC para su correcta apreciación. En este caso, el contexto epidemiológico fue relevante para el diagnóstico, con una primera sospecha de hidatidosis, zoonosis causada por el helminto cestode *E. granulosus*. En Argentina, entre 2005 y 2019 se notificaron 7520 casos, el 15,8 % fueron niños menores de 15 años.¹ En Bolivia, la mayor incidencia se encuentra en Potosí, Cochabamba y Tarija.⁷ La niñez es la etapa de mayor riesgo de infección, que suele permanecer silente durante años. La faena domiciliaria, la alimentación canina con vísceras crudas y la falta de control veterinario perpetúan el ciclo de transmisión. El diagnóstico se sospecha con base en la epidemiología, las manifestaciones clínicas, la serología y los estudios por imágenes, y se confirma mediante la anatomía patológica. La localización más frecuente de los quistes es el hígado (67-89 % de los casos) mientras que la pulmonar ocurre solo en el 10-15 % de los infectados.⁸ Según las guías nacionales, se recomienda indicar albendazol 10-15 mg/kg/día durante 30 días previos a la cirugía a modo de quimioprofilaxis para complicaciones prequirúrgicas y posquirúrgicas. El tratamiento posquirúrgico no está estandarizado y puede

FIGURA 3. Radiografía de tórax en proyección de frente. Se observa radioopacidad homogénea del campo pulmonar inferior izquierdo, sin broncograma aéreo. La presencia del velamiento del seno costofrénico izquierdo y de la cámara gástrica sugieren la sospecha de derrame pleural asociado. En el lóbulo inferior derecho se evidencia imagen radiolúcida de límites netos que podría corresponder a secuela postquirúrgica de resección de quiste (flechas).

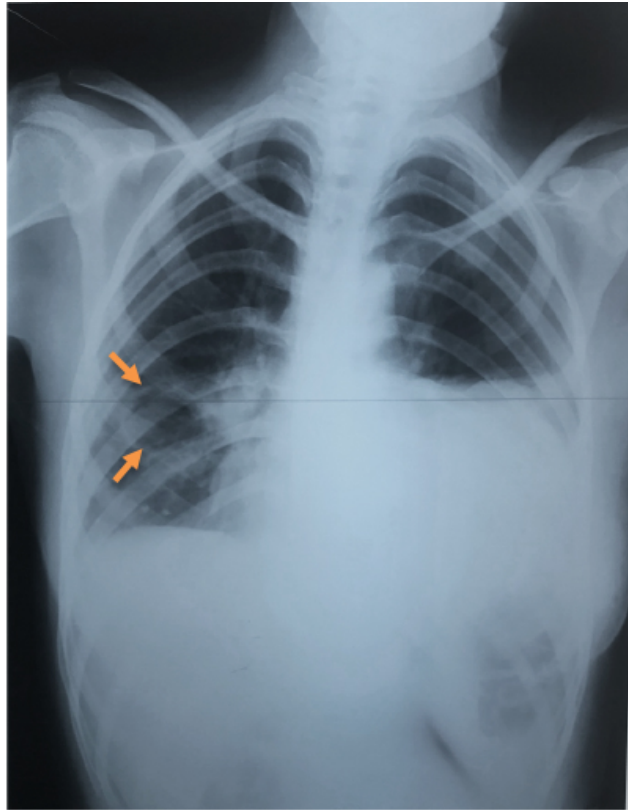
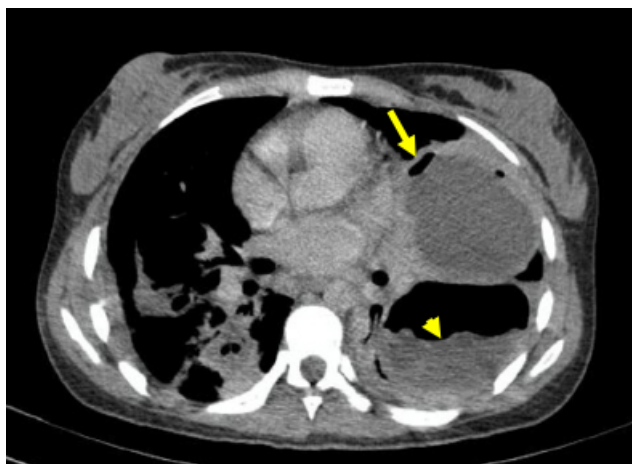


FIGURA 4. Tomografía computada de tórax en corte axial en ventana mediastínica. En el hemitórax izquierdo se observan dos imágenes quísticas, ambas con alteraciones sugerentes de rotura de la pared quística: pequeña imagen aérea localizada en la periferia del quiste (flecha) y presencia de nivel hidroaéreo (punta de flecha). En el hemitórax derecho se visualizan imágenes aéreas residuales y regiones de colapso parenquimatoso secundarias a cirugía resección del quiste hidatídico.



durar hasta 60 días.^{8,9} En este caso, considerando la evolución del quiste (no viable al diagnóstico) y el progreso clínico de la paciente, el Servicio de Parasitología consideró una menor duración.

Además, a la paciente se le realizó el diagnóstico de coinfección con tuberculosis pulmonar grave por cultivo positivo de esputo inicial; con base en la sospecha por epidemiología y presencia de hemoptisis y tos crónica. La tuberculosis es una enfermedad causada por el MbTB, con alta prevalencia en América Latina. Puede evolucionar a la cura espontánea o a la enfermedad, según la respuesta inmunitaria. Durante el 2019 se notificaron 2076 casos en niños y adolescentes, lo que implica una tasa de notificación en Argentina de 14,3 niños cada 100 000 habitantes. El hacinamiento y las condiciones de higiene inadecuadas predisponen al contagio de esta enfermedad, mientras que el contacto reiterado con personas bacilíferas implica un riesgo exponencial.²

La relación microorganismo-huésped de MbTB y *E. granulosus* se fundamenta en la capacidad de ambos organismos de evadir el sistema inmunitario y que la enfermedad evolucione a la cronicidad. Numerosos trabajos han descrito cómo las infecciones por helmintos modifican la respuesta del huésped aumentando la susceptibilidad a micobacterias, aunque los mecanismos no han sido dilucidados por completo.^{3,4,10} En una cohorte de pacientes publicada en 1991, los autores intentaron

reproducir *in vitro* esta asociación sin éxito, posiblemente debido a que el factor faltante es la respuesta inmunitaria del huésped y su interacción con el parásito.¹¹ Un metaanálisis publicado en 2019 encontró una asociación causal significativa entre *Strongyloides stercoralis* y MbTB, pero sin significancia en la asociación de este último con otros helmintos, probablemente debido a la gran heterogeneidad de los trabajos incluidos.⁵

E. granulosus modifica la respuesta inflamatoria local del huésped e induce una respuesta humoral intensa a predominio del perfil *T helper 2* (Th2), que genera altos niveles de IgG4 e IgE, inefectivos en la eliminación del parásito y asociados a infección crónica.^{3,4} Este parásito también disminuye la efectividad de la respuesta Th1, respuesta que induce MbTB y que es necesaria para la resolución de la infección tuberculosa, con inducción de fenotipos alternativos de macrófagos y monocitos menos efectivos. Esto podría explicar la negativización de la prueba tuberculínica (PPD) reportada en la bibliografía en pacientes con infección crónica por helmintos y las tasas más bajas de positividad en la baciloscopia,^{3,4} como es el caso de esta paciente donde ambos estudios dieron negativos en un contexto de cultivo positivo para tuberculosis. Las reducciones en los recuentos de eosinófilos e interleucina 10 (IL-10) muestran que la infección asintomática por helmintos afecta de manera significativa la inmunidad del huésped durante

TABLA 1. Diagnósticos diferenciales de las enfermedades pulmonares con patrón quístico

Congénitas	Quiste broncogénico Malformación congénita de la vía aérea pulmonar Secuestro pulmonar Quiste pulmonar simple Quistes del intestino anterior Hernia diafragmática congénita
Infecciosas	Caverna tuberculosa Absceso de pulmón Neumatoceles Bronquiectasias saculares Aspergiloma
Inmunitarias	Artritis reumatoidea (nódulo reumatoide*) Granulomatosis de Wegener* Sarcoidosis*
Neoplásicas	Adenocarcinoma Blastoma pleuropulmonar
Otras	Histiocitosis Esclerosis tuberosa

*Cuando presentan lesiones cavitadas (infrecuentes en pediatría).

la tuberculosis y puede revertirse eficazmente con el tratamiento con albendazol.¹² Si bien existen algunos reportes de casos acerca de la coinfección detallada, al momento, los efectos clínicos de la infección por helmintos en enfermedades infecciosas crónicas como tuberculosis merecen una mayor caracterización.^{13,14} Sería interesante el desarrollo de estudios clínicos prospectivos que evalúen la aparición de estas patologías en forma concomitante, para evaluar el impacto y las características clínicas de esta asociación.^{3,4,12,13}

REFERENCIAS

1. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica. 2020;SE 02(481). [Acceso: diciembre de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n481-se02-07012020>
2. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Infectología. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil: resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(2):189-90.
3. Lang R, Schick J. Review: Impact of helminth infection on antimycobacterial immunity-A focus on the macrophage. *Front Immunol*. 2017; 8:1864.
4. Babu S, Nutman TB. Helminth-Tuberculosis Co-infection: An Immunologic Perspective. *Trends Immunol*. 2016; 37(9):597-607.
5. Taghipour A, Mosadegh M, Kheirollahzadeh F, Olfatfar M, et al. Are intestinal helminths playing a positive role in tuberculosis risk? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14(10):e0223722.
6. Newman B, Caplan J. Cystic lung lesions in newborns and young children: Differential considerations and imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014; 35(6):571-87.
7. Irabedra P, Salvatella R. El proyecto subregional cono sur de control y vigilancia de la hidatidosis. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2010; 27(4):598-603.
8. Argentina. Ministerio de Salud. Guía para el equipo de salud: enfermedades infecciosas Hidatidosis. 2012(11). [Acceso: diciembre de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-para-el-equipo-de-salud-de-hidatidosis>
9. Comité Nacional de Infectología. Consenso sobre Enfermedades Infecciosas Regionales en la Argentina. Recomendaciones de La Sociedad Argentina de Pediatría: año 2012-13. [Acceso: noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consenso-sobre-enfermedades-infecciosas-regionales-en-la-argentina.pdf>
10. Hernandez JLR, Leung G, McKay DM. Cestode regulation of inflammation and inflammatory diseases. *Int J Parasitol*. 2013; 43(3-4):233-43.
11. Ellis ME, Sinner W, Asraf Ali M, Qadri SM. Echinococcal disease and mycobacterial infection. *Ann Trop Med Parasitol*. 1991; 85(2):243-51.
12. Abate E, Elias D, Getachew A, Alemu S, et al. Effects of albendazole on the clinical outcome and immunological responses in helminth co-infected tuberculosis patients: a double blind randomised clinical trial. *Int J Parasitol*. 2015; 45(2-3):133-40.
13. Verma PK, Rohilla R, Natarajan V, Gupta PK. A rare case of coexisting tuberculosis with hydatid disease from North India with review of literature. *BMJ Case Rep*. 2020; 13(9):e235301.
14. Pekcan S, Kiper N, Köse M, Cobanoğlu N, et al. Cystic echinococcosis mimicking tuberculosis in childhood. *Turkiye Parazitoloj Derg*. 2011; 35(1):53-6.

Displasia frontometafisaria 2 asociada con deformidad torácica e hipertensión arterial pulmonar: a propósito de un caso y revisión bibliográfica

Frontometaphyseal dysplasia 2 associated with thoracic deformity, and pulmonary arterial hypertension: a case report and review of literature

Zhaolei Sun^{a,b}, Zixue Xu^{b,c}, Jian Sun^b, Jing Liu^b, Heng Ma^{a,b,c}

RESUMEN

La displasia frontometafisaria 2 (DFM2) es una enfermedad rara causada por una mutación en el gen *MAP3K7*. En este artículo, se informa sobre un paciente de 7 años con DFM2 causada por una variante nueva de corte y empalme en *MAP3K7*. El paciente presenta las características frecuentes de la DFM2, pero algunas nunca antes informadas. No se dispone de una descripción sistemática de las características de las imágenes tomográficas de la DFM2. Describimos ciertas diferencias en las características de la DFM2, la bibliografía publicada y las manifestaciones imagenológicas generales de la DFM2. Este caso resalta la importancia del valor clínico de la tomografía computada (TC) y la renderización de volúmenes (VR) en el diagnóstico de la DFM2. Las características de la DFM2 pueden observarse claramente en los estudios tomográficos, lo que señala la gran importancia de la TC para el diagnóstico y el tratamiento precoces de los pacientes con DFM2.

Palabras clave: *MAP3K7, diagnóstico por imágenes, displasia frontometafisaria 2, tomografía, renderización de volúmenes.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e278>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e278>

Cómo citar: Sun Z, Xu Z, Sun J, Liu J, Ma H. Displasia frontometafisaria 2 asociada con deformidad torácica e hipertensión arterial pulmonar: a propósito de un caso y revisión bibliográfica. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):e278-e282.

- Universidad Médica de Binzhou, Yantai, provincia de Shandong, China.
- Hospital de Yuhuangding, Facultad de Medicina de la Universidad de Qingdao, Yantai, provincia de Shandong, China.
- Universidad Médica de Weifang, Weifang, provincia de Shandong, China.

Correspondencia: Jing Liu: ljjhdyy2@163.com

Financiamiento: este estudio recibió financiación de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (n.o 81671654 y n.o 1571636) y del programa para académicos de Taishan de la provincia de Shandong, China [n.o tsqn202103197].

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-11-2021

Aceptado: 8-3-2022

ANTECEDENTES

La displasia frontometafisaria 2 (DFM2) se caracteriza por rasgos esqueléticos como hiperostosis supraorbitaria, deformidad esquelética y contracturas articulares. Los pacientes con DFM2 tienden a ser sordos y a tener escoliosis, fusión cervical y fisura palatina.¹ La DFM puede dividirse en dos tipos. La DFM1 está causada por mutaciones en el gen *FLNA*, mientras que la DFM2 está causada por mutaciones en el gen *MAP3K7*.² La DFM1 puede estar mediada por una mala regulación de la señalización coordinada por el complejo de señalización de la cinasa activada (TAK1).³ El gen *MAP3K7* codifica la TAK1, y las mutaciones aumentan la autofosforilación de la TAK1 y alteran la actividad de la vía de señalización regulada por el complejo de la TAK1.² Hasta la fecha, se describieron menos de 10 pacientes con DFM2 y mutaciones en el gen *MAP3K7*. En este artículo, describimos el caso de un niño de 7 años con DFM2 causada por una mutación recurrente c.1454C>T en el gen *MAP3K7*, identificada como una variante nueva mediante secuenciación del genoma completo. El paciente presentaba las características esqueléticas y faciales típicas de la DFM2. Sin embargo, se observaron también algunas características novedosas. Tradicionalmente, el diagnóstico de DFM2 se basa sobre todo en el diagnóstico genético. Hasta la fecha, no se dispone de una descripción sistemática de las características de las imágenes tomográficas de la DFM2. La DFM2 es rara en la práctica clínica. En este artículo, revisamos la bibliografía publicada y resumimos las características clínicas e imagenológicas de la enfermedad.

PRESENTACIÓN DE UN CASO

El paciente era un niño de 7 años con tos persistente por más de 20 días sin mejoría. Su familia solicitó atención en nuestro hospital. La tos no era espasmódica y se agravaba por la noche

y después de hacer actividad. El tratamiento con ceftizoxima y azitromicina fue ineficaz. El paciente no tenía antecedentes médicos significativos y negó el uso de tabaco o alcohol. En los antecedentes familiares, no se registró ninguna enfermedad hereditaria. No tomó ningún medicamento antes de la hospitalización. Es el primer hijo de la familia, nacido a finales de 2012. La madre no tenía antecedentes de abortos. Este era el único caso en la familia; no había pacientes similares ni con antecedentes genéticos relacionados.

En el examen físico, se registró pulso de 87 latidos por minuto, presión arterial de 95/67 mmHg y frecuencia respiratoria de 16 respiraciones por minuto. Observamos que el paciente tenía crestas supraorbitales prominentes, fisuras palpebrales hacia abajo, hipertelorismo, puente nasal ancho y forma anormal de las manos, los pies, la tibia derecha, el codo y la rodilla (Figura 1).

En las radiografías se observó lo siguiente: deformidad de los metacarpianos en ambas manos; ligera flexión y engrosamiento de la metáfisis de las falanges bilaterales; fusión incompleta de las falanges parciales de ambos pulgares, anomalía de las falanges bilaterales, de las falanges parciales y de la tibia distal derecha; inflamación pulmonar, y lóbulo accesorio de la vena ácigos (Figuras 2.1–2.5). En

el ecocardiograma, se observaron hipertensión pulmonar, malformación de la válvula aórtica bicúspide e insuficiencia tricuspídea leve. Se hicieron una tomografía computada (TC) y una renderización de volúmenes (RV). En los resultados, se observaron hiperostosis supraorbital, puente nasal ancho, lóbulo accesorio de la vena ácigos, deformidad torácica, cambio causado por inflamación pulmonar, deformidad de manos y pies, anomalía de la forma de la articulación de ambas rodillas y muñecas e hipertensión pulmonar (Figuras 3 y 4).

Estos hallazgos fueron altamente indicativos de DFM. Para confirmar el diagnóstico, se hizo una prueba genética al paciente. Se detectó la región del exón y la región de flanqueo del intrón de 20 099 genes del grupo de exones humanos mediante la plataforma de secuenciación de alto rendimiento. Los datos de la secuenciación se compararon con la secuencia de referencia hg19 del genoma humano y se evaluaron la cobertura y la calidad de la secuenciación de la región objetivo. Se encontró un grupo de variación heterocigótica mediante la detección de genes: C.1535C>T (P.P512L) (OMIM: 617137 [GenBank: NM-145331.2]) (Tabla 1). La variación coincidió con la indicada en la base de datos de mutaciones genéticas humanas (HGMD) y se relacionaba con la DFM2. La secuenciación de Sanger confirmó que los padres no tenían esta variación. En

FIGURA 1. Crestas supraorbitales prominentes, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, puente nasal ancho y punta nasal ancha en la cara



consecuencia, al paciente se le diagnosticó DFM2.

Con la sospecha clínica de DFM2 confirmada mediante el análisis genético, se brindó asesoramiento al paciente y a la familia, y se

inició un tratamiento conservador. Durante la hospitalización, el tratamiento para el paciente fue principalmente sintomático: epocelina y azitromicina como terapia antiinfecciosa,

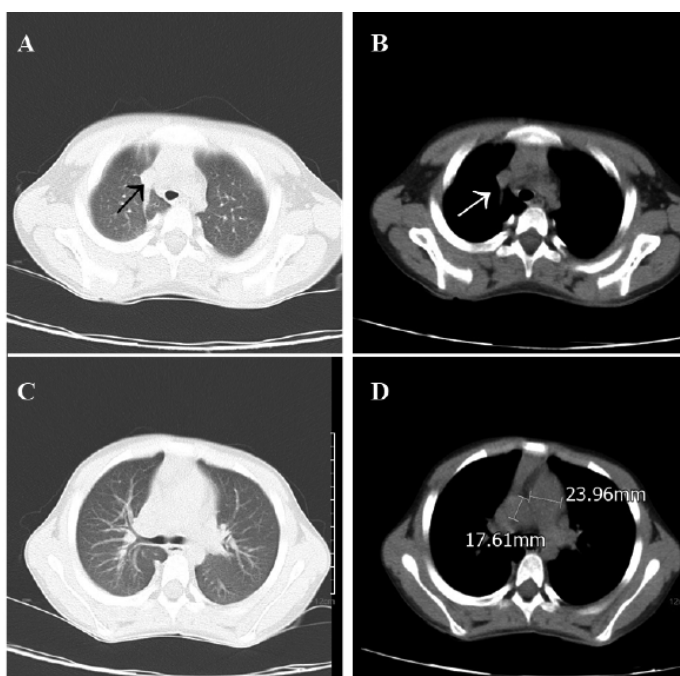
TABLA 1. Mutación de aminoácido en el gen MAP3K7

Gen	Ubicación en el genoma	HGVS/ADNc	Proteína según la nomenclatura HGVS	Cigosis	Padre de origen	Interpretación de la variante
MAP3K7	Chr6:91228271 (GRCh37/hg19)	c.1535C>T/	p.P512L	Heterocigótica	Nueva	Patógena

FIGURAS 2.1–2.5. Inflamación pulmonar, lóbulo accesorio de la vena ácigos, leve curvatura del hueso metacarpiano, engrosamiento de la metafisis de las falanges bilaterales, fusión incompleta de las falanges parciales de ambos pulgares y anomalía de las falanges bilaterales, de las falanges parciales y de la tibia distal derecha



FIGURA 3. Imágenes tomográficas del paciente: se observa lóbulo accesorio de la vena ácigos a la derecha. Se observan pequeñas densidades en parches en ambos pulmones a lo largo del haz broncovascular. El diámetro de la arteria pulmonar principal medía 23,96 mm; el diámetro de la aorta ascendente medía 17,61 mm; $23,96/17,61 = 1,36 (> 1)$. El cociente se ajustaba a los criterios diagnósticos de hipertensión pulmonar.



montelukast para disminuir la hiperreactividad de las vías respiratorias y vitamina K1 para tratar el punto de sangrado en la cara. El paciente recibió el alta hospitalaria en estado estable. Durante el seguimiento ambulatorio, el paciente tuvo episodios repetidos de bronconeumonía. Tras un tratamiento oportuno y eficaz, no hubo complicaciones graves; el tratamiento fue bien tolerado.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este artículo, presentamos un caso de DFM2 causada por una mutación en el gen *MAP3K7*. Se hizo un análisis exhaustivo de las publicaciones relevantes, incluido este caso. La DFM es una enfermedad progresiva de los huesos y del tejido conjuntivo.¹ Gorlin RJ y cols. informaron sobre esta enfermedad por primera vez en 1969.⁴ Existen dos tipos de DFM:² DFM1 y DFM2. La DFM1 está causada por mutaciones en el gen *FLNA*, mientras que la DFM2 está causada por mutaciones en el gen *MAP3K7*. En 2006, se notificó por primera vez un caso de DFM sin mutación en el *FLNA*.⁵ Besse A. y cols. demostraron que la mutación de aminoácido en el *MAP3K7* podría causar la

DFM2.⁶ Wade y cols. nombraron oficialmente a la DFM causada por la mutación en *MAP3K7* "DFM2 en 2016".² El fenotipo clínico de la DFM2 es similar al de la DFM1. En 2017, Emma M. Wade y cols. hicieron una descripción exhaustiva de la diferencia entre la DFM1 y la DFM2.¹ Basart H y cols. confirmaron que existe un mecanismo patológico entre las mutaciones del gen *MAP3K7* y del gen *FLNA*, que provoca la DFM,⁷ lo que amplía el espectro mutacional del gen *MAP3K7*.⁷ En 2017, se informó sobre una niña con una variante heterocigótica nueva c.737-7A>G en el gen *MAP3K7*.⁸ Se describieron retraso del crecimiento y espina bífida oculta como nuevas características, lo que amplía el espectro clínico de la DFM2.⁸ Asuka Hori y cols. informaron una mutación de aminoácido nueva en el gen *TAB2* asociada con la DFM.⁹ En 2021, se notificó sobre un paciente con implante coclear.¹⁰

Nuestro paciente presentaba las manifestaciones típicas de la DFM2. Sin embargo, también se observaron algunas características novedosas, como el lóbulo accesorio de la vena ácigos, la deformidad torácica y la hipertensión arterial pulmonar. Estos hallazgos amplían

FIGURA 4. Imagen de RV del paciente: en la imagen de RV, se observa claramente todo el esqueleto del paciente. Se notan deformidad torácica y escoliosis. El esternón del paciente protruye, lo que coincide con tórax en quilla. Las imágenes de RV muestran desviación cubital de las manos y ligera curvatura de algunas falanges y huesos metatarsianos. La articulación del codo presentaba una deformidad en codo valgo, que era más grave en el lado derecho que en el izquierdo. Se observa claramente una deformidad de la articulación de la rodilla



el fenotipo clínico de la DFM2 y tienen un importante valor clínico. El lóbulo accesorio de la vena ácigos es un cambio general, que puede ser solo una coincidencia en nuestro paciente. La deformidad torácica es el mismo tipo de lesión del sistema óseo que la informada en la DFM2. Por lo tanto, concluimos que la deformidad torácica es la característica de la DFM2. Masurel-Paulet A. y cols. informaron el fenotipo clínico de los pacientes con DFM1 con enfermedad pulmonar congénita grave en 2011, incluida la hipertensión arterial pulmonar.¹¹ Nuestro caso es el primer informe de hipertensión arterial pulmonar como fenotipo clínico de la DFM2. El informe amplía el espectro clínico de la DFM2.

En la actualidad, el diagnóstico de DFM2 sigue siendo difícil, y la prueba genética corporal total suele ser el estándar de diagnóstico. La eficacia diagnóstica del examen radiológico para detectar DFM2 está mejorando al revisar más casos de DFM2. El diagnóstico genético también tiene limitaciones en la DFM2. En comparación con la TC, el diagnóstico genético es más caro y problemático. Hasta donde sabemos, este caso es el primero que se somete a una TC corporal total y a imágenes de RV. Se describieron en detalle las manifestaciones imagenológicas de la DFM2 para mejorar su diagnóstico.

En primer lugar, observamos las características típicas de la DFM2: crestas supraorbitales prominentes, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipertelorismo y puente nasal ancho. Estas características son frecuentes en la DFM2. En segundo lugar, el paciente tenía deformidad torácica y escoliosis. En tercer lugar, observamos cambios en los metacarpianos bilaterales: la forma de los accidentes palmares bilaterales es anormal y ligeramente curvada, la epífisis de la diáfisis de los dedos bilaterales está engrosada, una parte de las falanges de ambos pulgares no está fusionada y se observa una anomalía morfológica en los metatarsianos bilaterales y en las falanges parciales. La articulación del codo presentaba una deformidad en codo valgo, que era más pronunciada en el lado derecho que en el izquierdo. Se observa claramente una deformidad de la articulación de la rodilla. El diámetro de la arteria pulmonar aumentó a 2 cm, lo que sugiere que el paciente tenía hipertensión pulmonar. Por último, en la TC se observó un lóbulo accesorio de la vena ácigos y una sombra de la médula

espinal cerca del mediastino del pulmón superior derecho. A través de las imágenes de TC y RV, se pudo observar todo el esqueleto del paciente. Al mismo tiempo, pudimos juzgar con precisión la gravedad de estos rasgos típicos y orientar nuestro tratamiento clínico. Estos hallazgos son de gran importancia para el diagnóstico auxiliar de la DFM2. Sin embargo, la realización de una TC completa en un niño tiene limitaciones relacionadas con la exposición a una enorme cantidad innecesaria de radiación. Este caso ofrece abundante información sobre las imágenes, que tiene un valor clínico fundamental.

A modo de conclusión, informamos de un caso con algunas características nuevas que amplían el fenotipo clínico de la DFM2. Este caso es una buena prueba de la utilidad de la TC y la RV en el diagnóstico auxiliar de la DFM2. Las características de la DFM 2 se observaron claramente mediante TC. ■

REFERENCIAS

1. Wade EM, Jenkins ZA, Daniel PB, Morgan T, et al. Autosomal dominant frontometaphyseal dysplasia: Delineation of the clinical phenotype. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(7):1739-46.
2. Wade EM, Daniel PB, Jenkins ZA, McInerney-Leo A, et al. Mutations in MAP3K7 that Alter the Activity of the TAK1 Signaling Complex Cause Frontometaphyseal Dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2016; 99(2):392-406.
3. Ye Q, Zhao J, Chang G, Wang Y, et al. Frontometaphyseal dysplasia 1 caused by variant of FLNA gene in a case. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2021; 38(4):355-8.
4. Gorlin RJ, Cohen JrMM. Frontometaphyseal dysplasia. A new syndrome. *Am J Dis Child*. 1969; 118(3):487-94.
5. Robertson SP, Jenkins ZA, Morgan T, Adès L, et al. Frontometaphyseal dysplasia: mutations in FLNA and phenotypic diversity. *Am J Med Genet A*. 2006; 140(16):1726-36.
6. Besse A, Lamothe B, Campos AD, Webster WK, et al. TAK1-dependent signaling requires functional interaction with TAB2/TAB3. *J Biol Chem*. 2007; 282(6):3918-28.
7. Costantini A, Wallgren-Pettersson C, Mäkitie O. Expansion of the clinical spectrum of frontometaphyseal dysplasia 2 caused by therecurrentmutationp.Pro485Leu inMAP3K7. *Eur J Med Genet*. 2018; 61(10):612-5.
8. Morlino S, Castori M, Dordoni C, Cinquina V, et al. A novel MAP3K7 splice mutation causes cardiospondylocarpofacial syndrome with features of hereditary connective tissue disorder. *Eur J Hum Genet*. 2018; 26(4):582-6.
9. Hori A, Migita O, Kawaguchi-Kawata R, Narumi-Kishimoto Y, et al. A novel TAB2 mutation detected in a putative case of frontometaphyseal dysplasia. *Hum Genome Var*. 2021; 8(1):40.
10. Zhang QJ, Fu Y, Hong MD, Yuan YY. Exploration of cochlear implant in frontometaphyseal dysplasia 2 patient with MAP3K7 gene mutation: a case report. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2021; 56(10):1098-101.
11. Masurel-Paulet A, Haan E, Thompson EM, Goizet C, et al. Lung disease associated with periventricular nodular heterotopia and an FLNA mutation. *Eur J Med Genet*. 2011; 54(1):25-8.

Frontometaphyseal dysplasia 2 associated with thoracic deformity, and pulmonary arterial hypertension: a case report and review of literature

Zhaolei Sun^{a,b}, Zixue Xu^{b,c}, Jian Sun^b, Jing Liu^b, Heng Ma^{a,b,c}

ABSTRACT

Frontometaphyseal dysplasia 2 (FMD2) is a rare disease caused by *MAP3K7* gene mutation. We report a 7-year-old sporadic patient with FMD2 due to a de novo splicing variant in *MAP3K7*. He has the common characteristics of FMD2 but also has some characteristics that have never been reported, which increases the clinical phenotype of FMD2. Moreover, no systematic description of the imaging characteristics of FMD2 in computed tomography (CT) is available. In the present work, we found some different features of FMD2, reviewed previous literature, and summarized the general imaging manifestations of FMD2. This case emphasizes the important clinical value of CT and VR in the diagnosis of FMD2. We can clearly find the characteristics of FMD2 by CT examination, indicating its great significance for the prompt diagnosis and treatment of FMD2 patients.

Key words: *MAP3K7, diagnostic imaging, frontometaphyseal dysplasia 2, tomography, volume rendering imaging.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e278>

To cite: Sun Z, Xu Z, Sun J, Liu J, Ma H. Frontometaphyseal dysplasia 2 associated with thoracic deformity, and pulmonary arterial hypertension: a case report and review of literature. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):e278-e282.

INTRODUCTION

Frontometaphyseal dysplasia 2 (FMD2) is characterized by skeletal features such as supraorbital hyperostosis, skeletal deformity, and joint contractures; patients with FMD2 tend to be deaf and have scoliosis, cervical fusions, and cleft palate.¹ FMD can be divided into two types. FMD1 is caused by mutations in *FLAN*, whereas FMD2 is caused by mutations in *MAP3K7*.² The FMD1 caused by *FLNA* mutations might be mediated by misregulation of signaling coordinated through the activated kinase (TAK1) signaling complex.³ *MAP3K7* encoding TAK1, and the mutations increase TAK1 autophosphorylation and alter the activity of signaling pathway regulated by the TAK1 kinase complex.² Less than 10 patients with FMD2 and *MAP3K7* mutations have been described thus far. Herein, we describe a 7-year-old boy with FMD2 caused by recurrent c.1454C>T *MAP3K7* mutation, which was identified as a de novo variant by whole-genome sequencing. The patient has the characteristic skeletal and facial features of FMD2. However, some novel features were also observed. Traditionally, the diagnosis of FMD2 is mainly based on gene diagnosis. To date, no systematic description of the imaging characteristics of FMD2 in computed tomography (CT) is available. FMD2 is rare in clinical practice. In this work, we reviewed previous literature and summarized the clinical and imaging features of the disease.

CASE PRESENTATION

A 7-year-old boy had cough that persisted for more than 20 days without improvement. His family brought him to our hospital for treatment. The cough was non-spasmodic and aggravated at night and after activity. Treatment with ceftizoxime and azithromycin was ineffective. He had no known significant medical history. He denied tobacco or alcohol use. No hereditary disease was noted in the family. No medication was taken before his hospitalization. He is the first child of the family and was born at the end

- a. Binzhou Medical University, Yantai, Shandong Province, China.
- b. Yuhuangding Hospital, Qingdao University School of Medicine, Yantai, Shandong Province, China.
- c. Weifang Medical University, Weifang, Shandong Province, China.

E-mail address:

Jing Liu: ljjhdyy2@163.com

Funding: This was supported by National Natural Science Foundation of China [NO.81671654 and NO.81571636] and Taishan scholars of Shandong Province, China [NO.tsqn202103197].

Conflict of interest: None.

Received: 11-29-2021

Accepted: 3-8-2022

of 2012. No abortion history was related for his mother. He is the only case in the family. There were no similar patients in his family and no related genetic history.

Upon physical examination, his pulse was 87 beats per minute, his blood pressure was 95/67 mmHg, and his respiratory rate was 16 breaths per minute. We observed that the patient had prominent supraorbital ridges; downslanting palpebral fissures; hypertelorism; broad nasal bridge; and abnormal shape of the hands, feet, right tibia, elbow, and knee (*Figure 1*).

The results of X-ray examination were as follows: metacarpal deformity of both hands; slight bending and thickening of the metaphysis of bilateral phalanges; incomplete fusion of partial phalanges of both thumbs; abnormality of bilateral phalanges, partial phalanges, and right distal tibia; pulmonary inflammation; and azygos lobe (*Figures 2.1-2.5*). Echocardiography revealed pulmonary hypertension, bicuspid aortic valve malformation, and mild tricuspid regurgitation. CT examination and volume rendering (VR) were performed. The results showed supraorbital hyperostosis, broad nasal bridge, azygos lobe, thoracic deformity, pulmonary inflammation change, deformity of hands and feet, bilateral knee joint and wrist joint shape abnormality, and pulmonary hypertension (*Figures 3 and 4*).

These findings were highly suggestive of FMD. To confirm the diagnosis, a gene test was conducted for the patient. The exon region and flanking intron region of 20,099 genes in the human exon group were detected by high-pass measurement sequence platform. The detection sequence data were compared with the hg19 reference sequence of the human genome, and the coverage and sequencing quality of the target region were evaluated. A group of heterozygous variation was found by gene detection: C.1535C>T(P.P512L) (OMIM: 617137 [GenBank: NM-145331.2]) (*Table 1*). The variation was consistent with that of HGMD and related to FMD2. Sanger sequencing confirmed that his parents had no such variation. Thus, the patient was diagnosed with FMD2.

With the clinical suspicion of FMD2 confirmed with genetic analysis, the patient and family were counseled and managed conservatively. During hospitalization, the treatment for the patient is mainly symptomatic therapies, such as use epocelin and azithromycin for anti-infective therapy; montelukast is used to decrease airway hyper-responsiveness; vitamin K1 is used to treat bleeding point in face. The patient was discharged from the hospital in stable condition. On outpatient follow up, the patient repeated episodes of bronchopneumonia. After timely

FIGURE 1. Prominent supraorbital ridges, downslanting palpebral fissures, broad nasal bridge and nasal tip could be observed on the face



and effective treatment, there were no serious complications, treatment was tolerated.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

We present a case with FMD2 due to *MAP3K7*

gene mutation. We made a detailed analysis about relevant publications, including our present case. FMD is a progressive disease of the bone and connective tissue.¹ Gorlin RJ et al., first reported the disease in 1969.⁴ There are two types

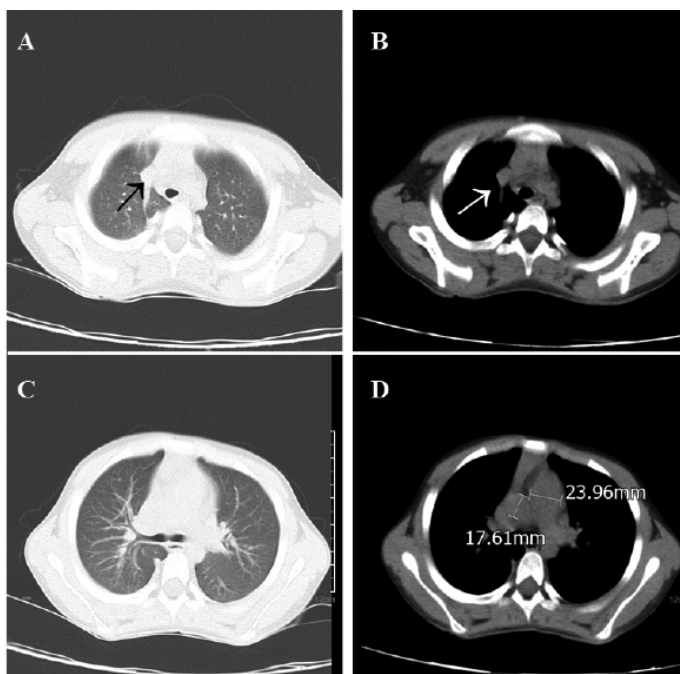
TABLE 1. The missense *MAP3K7* mutation

Gene	Genomic location	HGVS/cDNA	HGVS protein	Zygosity	Parent of origin	Variant interpretation
<i>MAP3K7</i>	Chr6:91228271 (GRCh37/hg19)	c.1535C>T/	p.P512L	Heterozygous	De novo	Pathogenic

FIGURES 2.1-2.5. Pulmonary inflammation; azygos lobe; slight curvature of the metacarpus; thickening of the metaphysis of bilateral phalanges; incomplete fusion of the partial phalanges of both thumbs; and abnormality of bilateral phalanges, partial phalanges, and right distal tibia



FIGURE 3. CT images of the patient: Shows the appearance of an azygos lobe to the right. Small patchy densities were seen in both lungs along the bronchovascular bundle. The diameter of the main pulmonary artery was 23.96 mm; The diameter of the ascending aorta was 17.61 mm; $23.96/17.61 = 1.36 (>1)$, The ratio was in accordance with the diagnostic criteria of pulmonary hypertension



of FMD:² FMD1 and FMD2. FMD1 is caused by mutations in the gene *FLAN*, whereas FMD2 is caused by *MAP3K7* mutation. In 2006, FMD was first reported caused without the *FLAN* mutation.⁵ Besse A, et al., prove that the missense mutation in *MAP3K7* would be causative of the FMD2.⁶ Wade et al. officially named FMD caused by *MAP3K7* mutation as FMD2 in 2016.² The clinical phenotype of FMD2 is similar to FMD1. In 2017, Emma M. Wade et al., gave a detailed description of the difference between FMD1 and FMD2.¹ Basart H et al., confirmed that there is a common pathological mechanism between *MAP3K7* and *FLAN* mutations, which will lead to the occurrence of FMD.⁷ Expanding the mutational spectrum of *MAP3K7*.⁷ A girl has the novel heterozygous c.737-7A>G variant in *MAP3K7* was reported in 2017.⁸ Growth retardation and spina bifida occulta as new features were reported, expands the clinical spectrum of FMD2.⁸ A novel missense mutation in *TAB2* associated with FMD was reported by Asuka Hori et al.⁹ A patient with cochlear implant was reported in 2021.¹⁰

In our case, we found the above typical manifestations of FMD2. However, some novel features were also observed, including azygos lobe, thoracic deformity, and pulmonary arterial hypertension. These findings increase the clinical phenotype of FMD2 and have important clinical value. Azygos lobe is a general change, which may only be a coincidence in our case. Thoracic deformity is the same type of bone system lesion as that reported in FMD2. Therefore, we conclude that thoracic deformity is the characteristic of FMD2. Masurel-Paulet A et al., reported the clinical phenotype of FMD1 patients with severe congenital lung disease in 2011, including pulmonary arterial hypertension.¹¹ Our case is the first report of pulmonary arterial hypertension as the clinical phenotype of FMD2. The report expands the clinical spectrum of FMD2.

At present, diagnosing FMD2 is still difficult, and whole-body gene test is usually the diagnostic standard. The diagnostic efficacy of radiological examination for FMD2 is improving by reviewing more cases of FMD2. Gene diagnosis

FIGURE 4. VR image of the boy: The patient's whole body skeleton can be observed clearly through VR image. Thoracic deformity and scoliosis can be observed. The patient's sternum protruded forward, which was consistent with the performance of pectus carinatum. The VR images show ulnar deviation of the hands and slightly curved of some phalanges and metatarsal. The elbow joint presented cubits valgus deformity, which was more severe on the right than on the left. A deformity of the knee joint can be clearly observed



also has limitations in FMD2. Compared with CT examination, gene diagnosis is more expensive and troublesome. To the best of our knowledge, this case is the first case that underwent whole-body CT scan and VR imaging. The imaging manifestations of FMD2 were described in detail to improve the diagnosis of FMD2.

First, we observed the typical characteristics of FMD2: prominent supraorbital ridges, downslanting palpebral fissures, hypertelorism, and broad nasal bridge. These features are common in FMD2. Second, the patient had thoracic deformity and scoliosis. Third, we observed changes of bilateral metacarpals: the shape of bilateral palmar accidents is abnormal and slightly curved, the epiphysis of bilateral finger diaphysis is thickened, a part of the phalanges of the bilateral thumbs is not fused, and morphological abnormality can be observed in the bilateral metatarsals and partial phalanges. The elbow joint presented cubitus valgus deformity, which was more severe on the right than on the left. We could clearly observe a deformity of the knee joint. The diameter of the pulmonary artery increased to 2 cm, suggesting that the patient has pulmonary hypertension. Finally, we found azygos lobe and cord shadow near the mediastinum of the right upper lung in the CT image. Through CT and VR images, we could observe the whole skeleton of the patient. At the same time, we could accurately judge the severity of these typical features and guide our clinical treatment. These findings are of great significance to the auxiliary diagnosis of FMD2. However, performing a whole CT on a child has limitations, connected to exposition to a huge quantity of unnecessary radiations. This case provides us with abundant image information, which has crucial clinical value.

In conclusion, we reported a case with some new features that add clinical phenotype of FMD2. This case is a good proof of the CT and volume rendering (VR) in the auxiliary diagnosis of FMD2. The characteristics of FMD 2 by CT examination were observed clearly. ■

REFERENCES

1. Wade EM, Jenkins ZA, Daniel PB, Morgan T, et al. Autosomal dominant frontometaphyseal dysplasia: Delineation of the clinical phenotype. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(7):1739-46.
2. Wade EM, Daniel PB, Jenkins ZA, McInerney-Leo A, et al. Mutations in MAP3K7 that Alter the Activity of the TAK1 Signaling Complex Cause Frontometaphyseal Dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2016; 99(2):392-406.
3. Ye Q, Zhao J, Chang G, Wang Y, et al. Frontometaphyseal dysplasia 1 caused by variant of FLNA gene in a case. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2021; 38(4):355-8.
4. Gorlin RJ, Cohen Jr MM. Frontometaphyseal dysplasia. A new syndrome. *Am J Dis Child*. 1969; 118(3):487-94.
5. Robertson SP, Jenkins ZA, Morgan T, Adès L, et al. Frontometaphyseal dysplasia: mutations in FLNA and phenotypic diversity. *Am J Med Genet A*. 2006; 140(16):1726-36.
6. Besse A, Lamothe B, Campos AD, Webster WK, et al. TAK1-dependent signaling requires functional interaction with TAB2/TAB3. *J Biol Chem*. 2007; 282(6):3918-28.
7. Costantini A, Wallgren-Pettersson C, Mäkitie O. Expansion of the clinical spectrum of frontometaphyseal dysplasia 2 caused by the recurrent mutation p.Pro485Leu in MAP3K7. *Eur J Med Genet*. 2018; 61(10):612-5.
8. Morlino S, Castori M, Dordoni C, Cinquina V, et al. A novel MAP3K7 splice mutation causes cardio-osteo-facial syndrome with features of hereditary connective tissue disorder. *Eur J Hum Genet*. 2018; 26(4):582-6.
9. Hori A, Migita O, Kawaguchi-Kawata R, Narumi-Kishimoto Y, et al. A novel TAB2 mutation detected in a putative case of frontometaphyseal dysplasia. *Hum Genome Var*. 2021; 8(1):40.
10. Zhang QJ, Fu Y, Hong MD, Yuan YY. Exploration of cochlear implant in frontometaphyseal dysplasia 2 patient with MAP3K7 gene mutation: a case report. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2021; 56(10):1098-101.
11. Masurel-Paulet A, Haan E, Thompson EM, Goizet C, et al. Lung disease associated with periventricular nodular heterotopia and an FLNA mutation. *Eur J Med Genet*. 2011; 54(1):25-8.

Síndrome de Bardet Biedl: a propósito de un caso

Bardet Biedl syndrome: a case report

Nuria Grimberg^a , María E. Andres^a , Mabel Ferraro^a 

RESUMEN

El síndrome de Bardet Biedl es un síndrome genético de herencia autosómica recesiva con compromiso multisistémico y gran variabilidad en su presentación clínica; son características la obesidad, la polidactilia, el hipogonadismo y las alteraciones renales, visuales y cognitivas. Pertenece a las llamadas ciliopatías. El diagnóstico es clínico y puede ser confirmado por estudios genéticos. No existe un tratamiento específico de la patología; se requiere un abordaje multidisciplinario.

Se presenta el caso de una paciente de 13 años con obesidad e hiperfagia, diabetes tipo 2, hipotiroidismo, polidactilia, alteraciones del aprendizaje y alteraciones visuales. Se le realizó un panel genético para obesidad en el que se detectaron dos variantes heterocigotas patológicas en el gen *BBS2*.

Palabras clave: síndrome de Bardet Biedl, obesidad.

ABSTRACT

Bardet Biedl syndrome is an autosomal recessive ciliopathy. It is a pleiotropic disorder characterised by retinal dystrophy, renal dysfunction, polydactyly, obesity, cognitive deficit and hypogonadism. Diagnosis is based on clinical features. Molecular genetic testing is available. There is no specific treatment, a multidisciplinary approach is required.

We report the case of a 13-year-old female patient with obesity and hyperphagia, type 2 diabetes, hypothyroidism, polydactyly, cognitive deficit and visual impairment. A multigenic panel allowed the identification of two heterozygous pathogenic variants in the *BBS2* gene.

Key words: Bardet Biedl syndrome, obesity.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e283>

Cómo citar: Grimberg N, Andres ME, Ferraro M. Síndrome de Bardet Biedl: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):e283-e286.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Bardet Biedl (SBB) es un síndrome genético, de herencia autosómica recesiva con compromiso multisistémico y gran variabilidad en su presentación clínica.¹⁻³ La prevalencia es muy variable, desde 1:160 000 en poblaciones del norte de Europa hasta 1:13 500 en comunidades aisladas de Kuwait.³ El SBB pertenece a las llamadas ciliopatías, un grupo de alteraciones clínica y genéticamente heterogéneas, causadas por alteraciones en la formación y función del cilio primario, organela muy bien conservada a lo largo de la evolución que participa de la comunicación intercelular.⁴

Entre las manifestaciones clínicas características del SBB, se encuentran la obesidad, la distrofia retiniana, la polidactilia, las alteraciones del aprendizaje y las renales, y el hipogonadismo.¹⁻³

La obesidad es frecuente, con una incidencia del 72 % al 86 % de los pacientes. El inicio precoz de la obesidad y la hiperfagia son elementos característicos.²

El diagnóstico es clínico y puede ser confirmado por estudios genéticos. Existen más de veinte genes asociados al SBB que codifican proteínas que forman parte del cilio primario.³

El SBB requiere un abordaje multidisciplinario, dada la gran variedad en su presentación clínica con compromiso de múltiples órganos y sistemas.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 13 años que consultó en el Servicio de Nutrición y Diabetes por obesidad e hiperglucemia.

Antecedentes: nacida de término (39 semanas); peso 2500 g. Polidactilia en manos y pies. Obesidad desde el año de vida. Diagnóstico de hipotiroidismo a los 11 años, en tratamiento con levotiroxina. Alteraciones del aprendizaje. Presentó en la evaluación oftalmológica compromiso de la agudeza visual (podía contar dedos a 20 cm), nistagmo, estrabismo y mala actitud visual. Electrorretinograma con ausencia de respuesta evocada replicable. El fondo de ojo

a. Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Nuria Grimberg: nugrimberg@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-3-2022

Aceptado: 5-5-2022

informó papilas normales, mácula que conservaba brillo, no espículas.

Menarca a los 12 años. Tanner completo.

Refirió hiperfagia al interrogatorio.

Antropometría: peso 78,500 kg (puntaje Z + 3,11), talla 150 cm (puntaje Z -1,35) e índice de masa corporal (IMC) 34,9 (puntaje Z +3,05). Obesidad central con perímetro de cintura de 102 cm.

Presentó una prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada con glucemia en ayunas de 116 mg/dl y a las dos horas de 109 mg/dl con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) del 8,3 %, por lo que se inició tratamiento con metformina más cambios de estilo de vida.

La paciente presentó criterios clínicos para diagnóstico de síndrome de Bardet Biedl. A partir de una muestra de saliva, se realizó un panel genético para obesidad que utilizó una combinación de *Next Generation Sequencing* y *Sanger Sequencing Technology* en el laboratorio Prevention Genetics en Estados Unidos. Los resultados informaron que la paciente es heterocigota en el gen *BBS2* para dos variantes interpretadas como patológicas: una variante designada c. 1990_1991 ins TA que resulta en una mutación con cambio del marco de lectura (*frameshift mutation*) causa de terminación prematura de la proteína codificada (mutación aparentemente no informada antes que se interpreta como patológica) y una variante denominada c. 613-1 G>C mutación en el sitio aceptor de empalme (*splicing*) que genera un *splicing* aberrante (mutación previamente reportada en un paciente con SBB).

Al año de seguimiento, la paciente presenta un buen control de su diabetes (HbA1c del 5,8 %), continúa tratamiento con metformina, mientras que no se ha logrado un descenso de peso; su IMC es de 37,18 (puntaje Z + 3,27).

DISCUSIÓN

El SBB es un síndrome genético de herencia autosómica recesiva con compromiso multisistémico y gran variabilidad en su presentación clínica. Perteneció a las llamadas ciliopatías.¹⁻³

La polidactilia postaxial es frecuente y puede ser la única dismorfia detectable al nacimiento. La distrofia retiniana es característica y suele ser el origen de la sospecha diagnóstica del síndrome. Los síntomas iniciales se presentan durante la primera década de la vida y la mayor parte de los pacientes son no videntes para la segunda o tercera década. La electroretinografía es el estudio de elección. Otras alteraciones oftalmológicas, como cataratas y los vicios de refracción, también son frecuentes. La enfermedad renal (poliquistosis, malformaciones) es una causa importante de morbimortalidad.²

La obesidad infantil es un rasgo dominante. Característicamente, el crecimiento intrauterino es normal, con una mayoría de nacidos a término con peso adecuado a la edad gestacional. El incremento acelerado de peso comienza en etapas tempranas y es especialmente notorio en la edad preescolar. La talla en general se encuentra dentro de parámetros normales. La asociación con hiperfagia es un elemento característico tanto del SBB como de otras obesidades de causa

TABLA 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Bardet Biedl

Criterios mayores	Criterios menores
Distrofia retiniana	Trastornos del lenguaje
Polidactilia	Estrabismo, cataratas, astigmatismo
Obesidad central	Braquidactilia, sindactilia
Problemas de aprendizaje	Retraso en el desarrollo
Malformaciones renales	Alteraciones en el comportamiento
Hipogonadismo (varones)	Anomalías orodentales
Anormalidades genitales (mujeres)	Dismorfismo craneofacial
	Poliuria, polidipsia (diabetes insípida nefrogénica)
	Anomalías cardiovasculares
	Diabetes <i>mellitus</i>
	Fibrosis hepática
	Enfermedad de Hirschprung
	Anosmia
	Ataxia, coordinación deficiente, desequilibrio
	Hipertonía leve

monogénica o sindrómicas.⁵ Es frecuente la asociación con diabetes tipo 2.²

Una de las hipótesis sobre la etiología de la obesidad en el SBB es que se asocia a una disfunción de la vía leptina-melanocortina a nivel hipotalámico. La leptina es una hormona secretada fundamentalmente en el tejido adiposo en una concentración proporcional a la grasa corporal, que actúa sobre neuronas POMC/CART del núcleo arcuato del hipotálamo como una señal indicadora de las reservas energéticas. Estas neuronas transmiten señales anorexígenas a través de los derivados de la proopiomelanocortina, principalmente por activación del receptor de melanocortina-4. Estudios en roedores muestran que las mutaciones causantes del SBB afectan el transporte de los receptores de leptina en las neuronas POMC/CART con la consecuente hiperfagia y obesidad grave.⁶

El diagnóstico del SBB es clínico a partir de los criterios publicados por Beales *et al.* (Tabla 1).¹ Se requieren cuatro criterios mayores o tres criterios mayores y dos menores. El diagnóstico puede ser confirmado por estudios genéticos en un 80 % de los casos.¹⁻³

Las ciliopatías son un grupo de síndromes de etiología monogénica causados por defectos en la formación y función de los cilios, fundamentalmente de los cilios primarios, cuya principal función es la comunicación celular.⁴ El cilio es una estructura altamente conservada a lo largo de la evolución. Se encuentra ampliamente distribuido en muchos tipos de células, por lo que sus alteraciones causan una gran variedad de manifestaciones clínicas.⁷ A su vez, las ciliopatías incluyen rasgos fenotípicos comunes entre sí, como riñones poliquísticos, alteraciones del aprendizaje y obesidad.⁸ El cilio es una prolongación filiforme compuesta por un núcleo de nueve pares de microtúbulos denominado axonema, rodeado por una membrana basal que es prolongación de la membrana plasmática. La base del cilio se denomina cuerpo basal; uno de los componentes de esta estructura es el complejo proteico BBS-some, relevante para el proceso de ciliogénesis y la regulación y funcionalidad del transporte intraflagelar.⁴

Existen a la fecha más de veinte genes asociados al SBB que codifican proteínas que forman parte estructural o funcional del cilio primario.³ Las proteínas codificadas por los genes *BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS5*, *BBS7*, *BBS8*, *BBS9* y *BBS18*, denominadas proteínas BBS, forman complejos octaméricos estables que configuran

el BBS-some. Otras proteínas BBS actúan como modificadores y chaperonas necesarias en el ensamblaje del BBS-some y participan del transporte intraflagelar.¹

El SBB requiere un abordaje multidisciplinario, dado su compromiso de múltiples órganos y sistemas. Es necesaria la evaluación periódica del peso, la tensión arterial, glucemia, función renal, hepatograma, lipidograma, perfil tiroideo, ecografía renal, evaluación por nefrología, oftalmología, endocrinología, nutrición y psicopedagogía entre otros. No existe actualmente un tratamiento específico. El abordaje nutricional intensivo es fundamental; se debe hacer un tratamiento agresivo de comorbilidades como la diabetes y la hipertensión, que pueden afectar órganos diana vulnerables en esta población, como el ojo y el riñón.^{2,3} El manejo de la obesidad y la hiperfagia es un desafío y se basa en cambios en el estilo de vida. Haws *et al.* han demostrado en esta población la eficacia y la seguridad del setmelanotide, un agonista del receptor de melanocortina-4, que reduce el peso corporal y la hiperfagia en individuos con SBB.⁶ Constituye un paso hacia un tratamiento más específico de la enfermedad.

Se debe realizar asesoramiento genético.²

La obesidad es una patología crónica de prevalencia creciente que constituye un problema de salud pública. En la mayoría de los casos, tiene una etiología multifactorial, resultado de la interacción de factores ambientales en individuos con predisposición genética, siendo esta de tipo poligénica. En un 5 % de los casos la obesidad es debida a la mutación de un gen específico o a síndromes de baja incidencia. La obesidad grave de inicio precoz y la hiperfagia son elementos característicos para sospechar este diagnóstico.^{9,10} Si bien se trata de patologías poco frecuentes, su conocimiento aporta información de los mecanismos genéticos que son base de la regulación de la homeostasis energética. Se está avanzando en el desarrollo de tratamientos específicos. ■

REFERENCIAS

1. Ladino Y, Galvis J, Jasnó D, Ramírez A, Beltrán O. Variante patogénica homocigota del gen *BBS10* en un paciente con Síndrome de Bardet Biedl. *Biomédica (Bogotá)*. 2018; 38(3):308-19.
2. Forsythe E, Beales P. Bardet- Biedl Syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2013; 21(1):8-13.
3. Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales P. Managing Bardet-Biedl Syndrome. Now and in the Future. *Front Pediatr*. 2018; 6:23.
4. Ramírez Z, Francis D, González L. La disfunción del cilio

- primario y su relación con las ciliopatías. Bases moleculares y celulares. *Cuba y Salud*. 2017; 12(1):45-52.
5. Pomeroy J, Krentz A, Richardson J, Berg R, et al. Bardet Biedl Syndrome: weight patterns and genetics in a rare obesity síndrome. *Pediatr Obes*. 2021; 16(2):e12703.
 6. Haws R, Brady S, Davis E, Fletty K, et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet Biedl síndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(11):2133-40.
 7. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med*. 2011; 364(16):1533-43.
 8. Mariman E, Visk R, Roumans N, Bouwman F, et al. The cilium: a cellular antenna with an influence on obesity risk. *Br J Nutr*. 2016; 116(4):576-92.
 9. Martos-Moreno G, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado L, Argente J. Aspectos genéticos de la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2017; 8(Suppl):21-32.
 10. Ulloa M, Armeno M, Mazza C. Obesidad monogénica. *Med Infant*. 2017; 24(3):294-302.

Diagnóstico tardío de atrofia muscular espinal en paciente con síndrome de Down

Late diagnosis of spinal muscular atrophy in a patient with Down syndrome

Magalí Squitín Tasende^a , Micaela Pauni^b , Romina Armando^c , Javier Muntadas^b 

RESUMEN

El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más frecuente entre los recién nacidos vivos. La atrofia muscular espinal (AME), por su parte, es una enfermedad neuromuscular caracterizada por la degeneración progresiva de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal que produce atrofia muscular, debilidad y parálisis.

Presentamos el caso de una niña de 6 años con síndrome de Down derivada a nuestro centro para estudio por cuadro de debilidad muscular generalizada de evolución crónica con falta de adquisición de la marcha.

Realizamos una revisión bibliográfica enfocándonos en el compromiso neurológico esperable en el síndrome de Down, la evolución de los hitos del desarrollo motor grueso estipulado para este grupo de pacientes y en los hallazgos que deben sugerir la presencia de una enfermedad neuromuscular.

Palabras clave: *síndrome de Down, atrofia muscular espinal, enfermedades neuromusculares.*

ABSTRACT

A case of a 6-year-old girl with Down's syndrome is presented. She was referred to our center due to a history of generalized muscle weakness of chronic evolution, associated to her inability to walk. Her mother claimed that the girl's muscle weakness always called her attention as well as the difficulties to the development of motor skills shown by her daughter compared to other children, whether they were healthy or with Down's

syndrome. There was information in her medical record and physical exam that strongly suggested the possibility of suffering a neuromuscular disorder. We asked for a molecular study that confirmed the spinal muscular atrophy diagnosis. We carried out a bibliographical revision focusing on the expected neurological impairment in Down's syndrome, the retardation of the gross motor skills development determined for this kind of patients and on the findings that must suggest a neuromuscular disorder.

Key words: *Down syndrome, spinal muscular atrophy, neuromuscular diseases*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e287>

Cómo citar: Squitín Tasende M, Pauni M, Armando R, Muntadas J. Diagnóstico tardío de atrofia muscular espinal en paciente con síndrome de Down. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):e287-e290.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más frecuente entre los recién nacidos vivos con una incidencia de 1:800, que aumenta con la edad materna.¹ Los niños y niñas con SD presentan dismorfias reconocidas, malformaciones congénitas, discapacidad intelectual constante de grado variable y otro tipo de condiciones clínicas asociadas, que determinan un impacto diferente en cada uno de los individuos afectados.² El compromiso neurológico se refleja principalmente en la esfera cognitiva^{1,3} y, aunque el área motora suele estar también afectada,⁴ la coincidencia con una enfermedad neuromuscular (ENM) propiamente dicha es infrecuente.

La atrofia muscular espinal (AME), por su parte, es una ENM caracterizada por la degeneración progresiva de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal que produce atrofia muscular, debilidad y parálisis. Se clasifica en distintos tipos sobre la base de la edad al debut y el máximo hito motor alcanzado.⁵ A diferencia del SD, los pacientes no suelen tener déficits cognitivos.

Describimos el inusual caso de una paciente con SD y diagnóstico tardío de AME.

- Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Neurología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Sección Genética, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Magalí Squitín Tasende: magalí.squitin@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: el Dr. Javier Muntadas ha sido orador en eventos de los laboratorios Biogen, Novartis, Roche, PTC Therapeutics y Sarepta. La Dra. Micaela Pauni ha sido oradora en eventos de Biogen, Novartis y PTC; y la Dra. Squitín, en evento de Biogen. La Dra. Armando no tiene conflictos de interés para declarar.

Recibido: 30-12-2021

Aceptado: 16-5-2022

CASO CLÍNICO

Niña de 6 años con SD derivada a nuestro centro por neuropediatra del área ambulatoria para estudio por cuadro de debilidad muscular generalizada de evolución crónica asociada a falta de adquisición de la marcha.

Sus padres relataron que adquirió el sostén cefálico el segundo semestre de vida y sedestación hacia el segundo año, sin alcanzar la bipedestación independiente. Siempre les llamó la atención la debilidad muscular y las dificultades para la ganancia de pautas motoras que su hija presentaba en relación con otros niños tanto sanos como con SD. En múltiples oportunidades transmitieron esta inquietud a diversos profesionales de la salud, quienes atribuían estos déficits al SD o lo interpretaban como secuela de las interurrencias graves que la niña había padecido en etapas tempranas del desarrollo.

Se trata de la segunda hija de una pareja sana no consanguínea, sin antecedentes de abortos, producto de un embarazo espontáneo. En la semana 20 el scan fetal muestra signos indirectos que podrían corresponderse con el diagnóstico de SD, pero, dado el estadio avanzado de la gesta, la familia decide no recurrir a otros métodos diagnósticos. Movimientos fetales presentes. Cesárea en la semana 34, peso al nacer 2000 g. Permaneció internada 1 mes en la unidad de cuidados intensivos neonatales para recuperación nutricional sin otras interurrencias de relevancia en este período. No requirió asistencia respiratoria mecánica (ARM), pero sí, apoyo para alimentación enteral con sonda nasogástrica que fue retirada previo al alta. La pesquisa neonatal fue normal y el cariotipo fue 47,XX,+21 en 20 metafases compatible con una trisomía 21 libre.

A los 2 años fue internada por neumonía con requerimiento de ARM prolongada. Ante la imposibilidad de extubación, se le realizó traqueostomía que porta hasta la actualidad. Allí también se evidenció trastorno deglutorio y se decidió confeccionar botón de gastrostomía. Un año más tarde presentó otras dos interurrencias respiratorias con requerimiento de ARM, luego tuvo ingresos por cuadros más leves. Sin soporte ventilatorio al momento de la evaluación.

Tiene el antecedente de una comunicación interauricular cerrada espontáneamente, sin otras malformaciones mayores asociadas al SD.

De los estudios diagnósticos y valoraciones que habían sido realizadas hasta nuestra

evaluación se destacan: 1) potenciales evocados auditivos de tronco normales; 2) evaluación oftalmológica: leve astigmatismo; 3) resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro y médula espinal normal; 4) RMN corporal de músculo con infiltración adiposa difusa del tejido muscular en ambos muslos y piernas, brazos y antebrazos con signos de edema en la secuencia STIR, además del compromiso de músculos de la cintura escapular y pélvica, músculos del abdomen, iliopsoas y paravertebrales.

La exploración física reveló una paciente con facies características de SD, eutrófica, que lograba sedestación estable. Se constató debilidad muscular de predominio proximal con mayor compromiso de cintura escapular y de la región glútea, los reflejos osteotendinosos estaban ausentes y se advertían tanto fasciculaciones linguales como temblor distal en ambas manos, hallazgos relevantes ante la sospecha de AME. El tórax adoptaba una configuración “en campana” y se descubría una escoliosis dorsolumbar grave (*Figura 1*). Al examen neuroortopédico, las caderas impresionaban luxadas y se evidenciaban retracciones en ambos miembros inferiores. La bioquímica básica, incluida creatina-cinasa (CPK), estaba dentro del rango normal.

Ante estos hallazgos y la sospecha clínica de AME, se tomó muestra en saliva para estudio molecular, cuyo resultado arrojó una delección homocigota para el gen *SMN1* con 3 copias del gen *SMN2*, lo que confirmó el diagnóstico de AME tipo II contemplando la edad de inicio de los síntomas y la sedestación como el máximo hito motor alcanzado.

DISCUSIÓN

La hipotonía de origen central es una característica universal en el SD, pero, en nuestra paciente en particular, la debilidad muscular, las fasciculaciones linguales, la atrofia muscular y la ausencia de reflejos osteotendinosos marcan la existencia de un componente periférico asociado, que no siempre es tan evidente en esta entidad (*Tabla 1*).⁶

Además, las retracciones musculares, la configuración torácica acampanada y la escoliosis grave de inicio temprano son hallazgos que, sumados a la historia de infecciones respiratorias graves en los primeros años de vida con requerimiento de ARM y el trastorno deglutorio, sugieren fuertemente la posibilidad de una ENM.^{6,7}

Por otra parte, si bien es cierto que la hipotonía

y la hiperlaxitud características del SD traen aparejado un retraso en la adquisición de pautas motoras y niveles de actividad física disminuida respecto a los niños sanos,⁸ un estudio

observacional publicado en 2018 mostró que los pacientes con SD deambulan en promedio a los 23 meses (13-48) contra un promedio de 13 meses (9-17) para la población general pediátrica.⁹

FIGURA 1. Espinograma frente en el que se observa tórax “en campana” y curvatura escoliótica dorsolumbar grave



Tabla 1. Comparación entre hipotonía central y periférica

Características	Hipotonía central	Hipotonía periférica
Debilidad	Ausente	Presente
Reflejos osteotendinosos	Aumentados	Disminuidos o ausentes
Signo de Babinski	Presente	Ausente
Fasciculaciones	Ausentes	Pueden estar presentes
Atrofia	Ausente	Presente
Reflejos primitivos	Aumentados (persistente)	Disminuidos
Encefalopatía, convulsiones, movimientos anormales	Pueden estar presentes	Ausente, aunque pueden estar presentes en algunas ENM con compromiso SNC.
Dismorfias	Pueden estar presentes	Raras
CPK total	Normal o transitoriamente elevada en el RN	Elevada o normal

La reducción en la actividad física, a su vez, acarrea un deterioro de la masa ósea, tendencia a la obesidad y dificultades para desarrollar y mantener la masa muscular. También, es frecuente que los cuidadores y el personal de salud tengan expectativas inapropiadamente bajas respecto de la actividad física y motora, lo que retroalimenta este ciclo. Tal es el caso de nuestra paciente, que al momento de la consulta tenía 6 años y 7 meses, y aún no había adquirido la marcha. En este sentido, es importante que los pediatras involucrados en el cuidado de los pacientes con SD estén familiarizados con las tablas para la evaluación del desarrollo motor grueso específicas para esta patología,¹⁰ de modo de poder identificar tempranamente alteraciones en el desarrollo y realizar una intervención oportuna.

Mientras que dentro del compromiso neurológico asociado al SD se ha incluido la hipotonía, la discapacidad intelectual, los trastornos de la conducta, la demencia de inicio precoz, la epilepsia y la patología vascular cerebral en menor frecuencia,^{3,11} las ENM no parecen formar parte de esta entidad. Sin embargo, se han descrito casos en la literatura donde estas coexisten e incluso un único caso en el que a un paciente con trisomía 21 también se le realizó el diagnóstico de AME.¹²

Desde el aspecto genético, la paciente presenta dos entidades. Por un lado, una anomalía cromosómica numérica, como es el caso del SD por trisomía 21, y, por otro lado, una enfermedad génica de herencia autosómica recesiva. Por consiguiente, existe un bajo riesgo de recurrencia para el SD, por tratarse de una trisomía 21 libre, y el 25 % de riesgo en cada nueva gestación por tratarse la AME de una entidad autosómica recesiva. Si bien es una asociación rara, no hemos encontrado referencias acerca de la probabilidad exacta de que ambas patologías coexistan.

Por último, es preciso señalar que en los últimos años ha habido grandes avances en el desarrollo de los cuidados estándar y en el tratamiento farmacológico tanto de la AME como de otras ENM que han cambiado su historia natural.¹³ Por consiguiente, un diagnóstico y tratamiento precoz no solo se asocia a mejores resultados terapéuticos, sino que también permite estimar un pronóstico, anticiparse a las posibles complicaciones y realizar un asesoramiento genético oportuno.

CONCLUSIÓN

Si bien la probabilidad de que ambas patologías estén presentes en un mismo individuo es baja, a través de este caso queremos resaltar cómo la anamnesis detallada y un examen físico minucioso fueron factores clave para caracterizar adecuadamente el cuadro clínico y lograr una correcta orientación diagnóstica. Del mismo modo, se destaca la importancia de realizar una derivación oportuna cuando el paciente presenta signos sintomatología que no puede ser totalmente explicada por su enfermedad de base. ■

Agradecimientos

Al Dr. Julio Busaniche por la revisión del manuscrito y su apoyo e incentivo para la publicación.

REFERENCIAS

- Cooley WC, Graham JM Jr. Down syndrome--an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1991; 30(4):233-53.
- Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003; 361(9365):1281-9.
- Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol*. 2010; 9(6):623-33.
- Malak R, Kostiukow A, Krawczyk-Wasielewska A, Mojs E, Samborski W. Delays in Motor Development in Children with Down Syndrome. *Med Sci Monit*. 2015; 21:1904-10.
- Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012; 11(5):443-52.
- Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. *Semin Pediatr Neurol*. 2008; 15(1):10-20.
- Peredo DE, Hannibal MC. The floppy infant: evaluation of hypotonia. *Pediatr Rev*. 2009; 30(9):e66-e76.
- Chang CL, Kubo M, Ulrich BD. Emergence of neuromuscular patterns during walking in toddlers with typical development and with Down syndrome. *Hum Mov Sci*. 2009; 28(2):283-96.
- Foley C, Killeen OG. Musculoskeletal anomalies in children with Down syndrome: an observational study. *Arch Dis Child*. 2019; 104(5):482-7.
- Winders P, Wolter-Warmerdam K, Hickey F. A schedule of gross motor development for children with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2019; 63(4):346-56.
- Gaete B, Mellado C, Hernández M. Trastornos neurológicos en niños con síndrome de Down. *Rev Méd Chile*. 2012; 140(2):214-8.
- Gulcan H, Uzum I, Dayangac D, Gurses I. A newborn infant with infantile spinal muscular atrophy associated with trisomy 21 and congenital hypothyroidism. *Genet Couns* 2005; 16(1):113-4.
- Dowling JJ, D Gonorazky H, Cohn RD, Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. *Am J Med Genet A* 2018; 176(4):804-41.

Clima del aprendizaje y autopercepción de empatía en residencias médicas de un hospital universitario: un estudio de corte transversal

Learning climate and self-perception of empathy in a teaching hospital's medical residency programs: a cross-sectional study

Mariel N. Mandel^a, Sergio Terrasa^a, Eduardo Durante^{a,b}

RESUMEN

Con el objetivo de explorar si existe correlación entre el clima de aprendizaje (CA) y la propia empatía percibida por residentes médicos, realizamos en un hospital universitario un estudio observacional de corte transversal, utilizando las escalas D-RECT (evaluación del clima educacional) y Jefferson (empatía), en el que participaron 140 residentes de 9 especialidades durante 2019 y 2020.

Documentamos una correlación baja-moderada y estadísticamente significativa (Spearman's rho: 0,34 $p < 0,0001$) entre ambos puntajes, con una confiabilidad aceptable de ambos instrumentos ($> 0,7$). Por cada 10 puntos de diferencia en la escala D-RECT, observamos una diferencia promedio de 1,80 puntos en la escala Jefferson. Este trabajo aporta nuevos indicios respecto a la correlación entre el clima de aprendizaje y la empatía médica autopercebida durante la residencia. Nuestros hallazgos sugieren una tendencia que debería ser investigada con mayor profundidad en el futuro.

Palabras clave: educación médica, internado y residencia, empatía.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.422>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.422>

- a. Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- b. Centro de Investigación en Educación para Profesionales de la Salud, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Mariel N. Mandel:
mariel.mandel@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:

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

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 10-11-2021

Aceptado: 19-5-2022

INTRODUCCIÓN

La expresión "clima de aprendizaje" se refiere al modo en que el ambiente educacional es percibido o experimentado por los estudiantes.¹ Este ambiente comprende no solo las instalaciones físicas, sino también los contextos y las culturas en las que estos estudiantes aprenden, incluidas las interacciones con sus pares y sus docentes, así como la organización de actividades educacionales (currículum).

Respecto de la educación para profesionales de la salud, existe evidencia de que un mal clima de aprendizaje se asocia con peores resultados de salud de sus pacientes² y que el mal clima está asociado a mayor síndrome de desgaste profesional en los residentes médicos.³

Se denomina empatía a la competencia de un profesional de la salud para comprender la situación, la perspectiva y los sentimientos de su paciente, comunicarle dicha comprensión y actuar, sobre la base de dicho entendimiento, de una manera terapéuticamente útil.⁴

Vale destacar que la competencia empática puede ser enseñada y que existe suficiente evidencia de que una comunicación empática se asocia a una mayor satisfacción y adherencia del paciente,⁵ a una disminución de su ansiedad y su angustia,⁶ a procesos diagnósticos más eficientes y a mejores resultados clínicos.⁷

Una vez definidos estos conceptos, destacamos que en la última década autores como Brazeau⁸ y Lases,⁹ documentaron cierta correlación

Cómo citar: Mandel MN, Terrasa S, Durante E. Clima del aprendizaje y autopercepción de empatía en residencias médicas de un hospital universitario: un estudio de corte transversal. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):422-428.

entre el CA y la autopercepción de empatía, sobre todo en estudiantes de medicina. La interpretación de estos hallazgos sugiere que un buen CA podría fortalecer las características empáticas de los profesionales en formación, lo que de manera recursiva también podría contribuir a un mejor CA.

Debido a que no contamos con datos locales y a que no hay estudios en residentes médicos, consideramos relevante explorar la correlación entre el CA y la autopercepción de empatía en residentes. Dado que la competencia en empatía puede entrenarse y que el CA es pasible de intervenciones de mejora, esta información permitirá contar con insumos a fin de diseñar estrategias para mejorar la formación de nuestros residentes y así optimizar los cuidados de salud de la población.

OBJETIVOS

Principales

Describir las características del clima de aprendizaje y la autopercepción de empatía en residentes médicos de un hospital universitario, de acuerdo al tipo de especialidad.

Explorar si existe correlación entre el clima de aprendizaje en el servicio clínico donde se están formando y su autopercepción de empatía.

Secundario

Estimar el peso independiente del sexo, el estatus de pareja del residente, el año de la residencia que está transitando y el tipo de especialidad que está realizando, respecto de su asociación con la autopercepción de empatía.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño: estudio observacional de corte transversal.

Ámbito de estudio: residencias médicas de un hospital universitario privado.

Participantes: residentes médicos (de primero a quinto año) de diferentes especialidades médicas que fueron invitados a contestar el cuestionario entre octubre y diciembre de 2019.

Criterios de elegibilidad: fueron considerados elegibles todos los residentes médicos que al momento de contestar el cuestionario hubieran rotado al menos un mes en el servicio respecto del cual se les preguntaría sobre el clima de aprendizaje. Dado el calendario de la residencia en Argentina, elegimos los meses de octubre y noviembre como momentos óptimos para la aplicación de los cuestionarios en nuestro

hospital, ya que la finalización de cada año de entrenamiento en la residencia ocurría en ese momento durante el primer día hábil de junio (por ejemplo, pasaje del segundo al tercer año de la residencia).

Obtención de los datos: en una primera instancia fueron contactados los jefes de cada servicio o división clínica y, a través de ellos, los coordinadores de cada residencia, los residentes según la especialidad y el servicio del cual dependía su programa de formación.

Invitamos a los residentes médicos a completar la escala Jefferson de empatía para profesionales de la salud¹⁰ (en inglés *Jefferson Scale of Empathy-Health Professional: JSE-HP*) y el cuestionario D-RECT² (en inglés *Dutch Residency Educational Climate Test*) sobre clima de aprendizaje. Además, les solicitamos datos demográficos: edad, sexo, si tenían o no pareja, año de residencia, especialidad médica correspondiente a la residencia en la que se estaban formando.

La *Escala de Empatía de Jefferson* fue desarrollada por Hojat *et al.*, para evaluar la percepción que tienen los profesionales de la salud respecto de su capacidad empática.

Incluye 20 ítems que contienen una escala tipo Likert con un puntaje de 1 a 7, siendo el mayor puntaje posible 140. Las puntuaciones más altas indican una mayor autopercepción de empatía. Fue validada en español de Argentina por Doval y col., en una población de cardiólogos¹¹ y luego aplicada por Granel y col.¹² en una población de diferentes especialidades médicas.

El cuestionario D-RECT es un instrumento validado en español para medir la calidad del clima de aprendizaje. Cuenta con 50 ítems operacionalizados con una escala de Likert de 5 puntos; el puntaje máximo es 250. Comprende las siguientes dimensiones: supervisión, tutoría y asesoramiento; entrenamiento; evaluación; devoluciones (*feedback*); colaboración de pares; trabajo en equipo; relaciones entre profesionales, etc. El cuestionario D-RECT fue traducido al español de Argentina, adaptado transculturalmente y recientemente validado por un equipo en el que trabajó uno de nuestros investigadores.¹³

Estimación del tamaño muestral: fueron tomados como referencia los resultados de una investigación realizada en nuestra institución,³ donde había sido documentada una correlación moderada (coeficiente de correlación [r] = 0,4) entre el clima del aprendizaje y el nivel de despersonalización. Procurando contar con

un poder del 90 % y un error alfa de 0,05 para detectar una correlación entre la puntuación del clima y la autopercepción de empatía algo menor ($r = 0,35$) que la mencionada, sería necesario disponer de una muestra de un mínimo de 82 participantes.

Análisis estadístico

En una primera etapa, la información resultante fue tabulada y resumida de acuerdo al tipo de variable que la representaba.

En una segunda etapa, fue explorada gráficamente la correlación estadística entre ambos puntajes (el del clima del aprendizaje y el de autopercepción de empatía). Cuando se observó algún patrón que sugería correlación, esta fue evaluada mediante la prueba estadística de Spearman.

En una tercera etapa, realizamos un análisis multivariable para medir el peso independiente respecto de la autopercepción de empatía de las siguientes variables: el año de la residencia (primer año de residencia vs. el resto), el sexo, el estatus de pareja (con pareja estable o sin) y el tipo de especialidad.

Esta última dimensión fue modelada a través de dos conceptualizaciones: 1) la propuesta por C. Park y col.,¹⁴ que divide las especialidades en dos grandes categorías (basadas en las personas vs. basadas en la técnica/tecnología) a través de una técnica de regresión lineal; 2) la propuesta por Lases,⁹ que postula que el clima del aprendizaje tiene un comportamiento que puede modelarse interpretando cada especialidad (departamento/servicio/división) como un conglomerado (en inglés *cluster*) con un clima propio más allá del clima global de la institución, a través de ecuaciones de estimación generalizada con tratamiento robusto de las varianzas y asumiendo una matriz intercambiable de las correlaciones.

Procedimientos para garantizar los aspectos éticos de la investigación

Esta investigación no implicó intervenciones que pusieran en riesgo la salud de los participantes, ya que el equipo investigador trató confidencialmente la información recolectada, que fue guardada bajo una clave solamente conocida por la investigadora principal.

Todo el estudio de investigación se desarrolló en forma acorde a las recomendaciones de la *Guía de Investigaciones en Salud Humana* publicada por el Ministerio de Salud de la Nación, al marco regulatorio de la Ciudad Autónoma de Buenos

Aires (Ley 3301 sobre Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud) y a las normativas correspondientes a nivel nacional sobre la protección de datos personales (Ley 25326).

Por otro lado, los participantes brindaron consentimiento de su participación luego de informarles: 1) el propósito de la investigación; 2) que completar el cuestionario les tomaría de 30 a 40 minutos; 3) que como participante no se beneficiaría de los resultados de esta investigación, pero sí lo haría nuestra comunidad educativa; 4) que su participación sería voluntaria y que no recibiría retribución por participar ni represalias por no hacerlo; 5) que sus respuestas serían tratadas en forma confidencial.

Dado que el llenado del cuestionario supuso participación activa, se asumió que, luego de haber leído el consentimiento informado, quien comenzara a llenarlo estaría dando el consentimiento para participar.

El protocolo de esta investigación fue aprobado con el Nro. 4079 por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

RESULTADOS

De los 335 residentes de nuestra institución, participaron de la investigación 140 (42 %), que representaron un total de nueve especialidades médicas. Sus características demográficas se describen en la *Tabla 1*.

En la *Figura 1*, se puede analizar la estructura de confusión que representa el potencial vínculo causal entre el clima del aprendizaje y la autopercepción de empatía para la población analizada.

Descripción del clima del aprendizaje y de la autopercepción de empatía de la muestra

En la *Tabla 2* se observan los resultados totales y parciales (según tipo de especialidad) de los puntajes de autopercepción de empatía de Jefferson y de la percepción del clima de aprendizaje durante la residencia (D-RECT).

La mediana de puntaje de Jefferson en las especialidades basadas en la tecnología/técnica (anestesiología, cirugía general, tocoginecología, ortopedia y traumatología, terapia intensiva) fue de 114 (IIC: 103-122), mientras que las de las especialidades basadas en las personas (clínica, medicina familiar, pediatría, psiquiatría) fue de 119 (IIC: 109-128).

La mediana del puntaje de D-RECT en las

especialidades basadas en la tecnología/técnica (anestesiología, cirugía general, tocoginecología, ortopedia y traumatología, terapia intensiva) fue de 169 (IIC: 153-184), mientras que las de las especialidades basadas en las personas (clínica, medicina familiar, pediatría, psiquiatría) fue de 191 (IIC: 177-205).

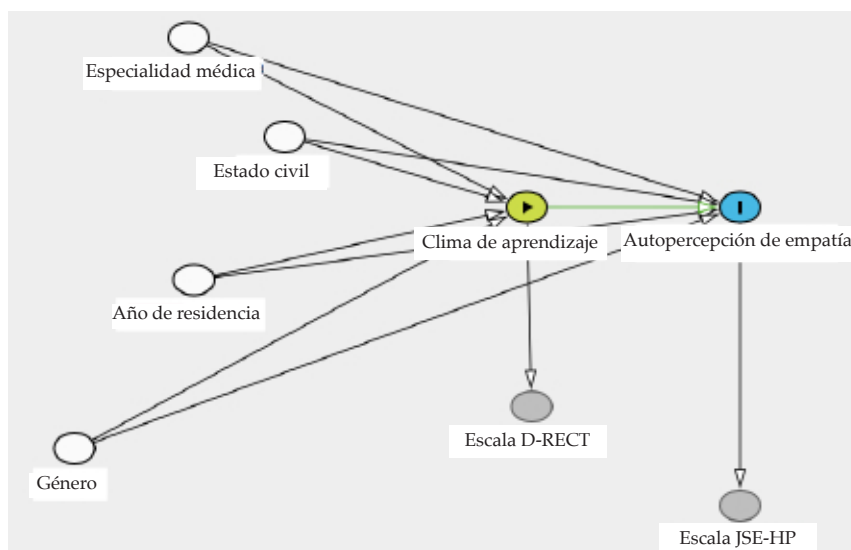
Como lo muestra la *Figura 2*, observamos una correlación baja a moderada (Spearman's rho: 0,34 $p < 0,0001$) y estadísticamente significativa entre los resultados globales del puntaje de autopercepción de empatía (Jefferson) y los de la evaluación del clima de aprendizaje durante la residencia D-RECT.

TABLA 1. Características de la muestra de residentes para evaluar la correlación entre el clima del aprendizaje y la autopercepción de empatía

Característica		n = 140	
Edad promedio (desviación estándar)		27,8 (2,22)	
Sexo femenino (%)		79 (56,4)	
En pareja (%)		54 (38,8)	
Año de la residencia (%)	1	39 (27,8)	
	2	33 (23,5)	
	3	27 (19,2)	
	4	30 (21,4)	
	5	11 (7,8)	
Especialidad médica	Orientadas a las personas (%)	CM	15 (10,71)
		MFyC	15 (10,71)
		Pediatría	19 (13,57)
		Psiquiatría	2 (1,42)
		Orientadas a la técnica/tecnología (%)	Anestesia
	Cirugía general		4 (2,85)
	Tocoginecología		11 (7,86)
	Ortopedia y traumatología		30 (21,43)
	Terapia intensiva adultos		10 (7,14)

CM: clínica médica (incluye rotantes que luego harán la especialidad de medicina onco-radiante, gastroenterología y cardiología). MFyC: medicina familiar y comunitaria.

FIGURA 1. Gráfico acíclico dirigido que representa la estructura de confusión del potencial vínculo causal entre el clima del aprendizaje y la autopercepción de empatía en una población de médicos residentes. Las flechas direccionadas representan gráficamente que el constructo que da nombre al nodo de origen podría tener alguna influencia (en más o en menos) sobre el constructo representado en el nodo de llegada



Ninguna de las tres subescalas que integran el puntaje de autopercepción de empatía de Jefferson tuvo una correlación con el puntaje D-RECT particularmente superior a las otras dos: *Perspectiva* (Spearman's rho: 0,3 $p < 0,0002$), *Cuidados compasivos* (0,27; $p = 0,0007$) y *Ponerse en los zapatos* (0,21; $p = 0,0094$).

En la *Tabla 3*, se puede observar que, independientemente del año de la residencia, el tipo de especialidad, el sexo y el estatus de pareja, por cada 10 puntos de diferencia en la escala D-RECT de percepción del clima del aprendizaje, se evidenció una diferencia promedio

cercana a 1,80 puntos en la escala Jefferson de autopercepción de empatía.

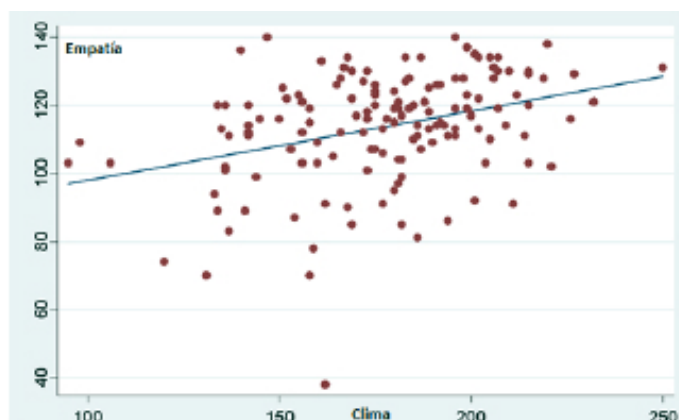
Si bien ambas estrategias de modelado arrojaron asociaciones estadísticamente significativas entre el clima del aprendizaje y la autopercepción de empatía, las diferencias documentadas (menos de dos puntos en promedio) no aparentan ser clínicamente relevantes en el contexto de una escala para la que se puede obtener un puntaje mínimo de 20 puntos y un máximo de 140, más aún cuando los resultados de nuestra muestra presentaron una desviación estándar de 16,77 puntos.

TABLA 2. Descripción de los puntajes de autopercepción de empatía de Jefferson y de la percepción del clima de aprendizaje ($n = 140$)

Escala	Dominio	Tipo de especialidad		Global (IIC)
		Basadas en la persona (IIC)	Basadas en la técnica (IIC)	
Empatía autopercebida de Jefferson	Perspectiva	59 (54-64)	59 (52-63)	59 (53-63)
	Cuidados compasivos	50 (44-53)	45 (41-50)	47 (42-52)
	Ponerse en los zapatos	11 (9-13)	10 (8-13)	11 (9-13)
	TOTAL	119 (109-128)	114 (103-122)	116 (105-125)
D-RECT de percepción del clima de aprendizaje	Supervisión	12 (10-13)	11 (9-12)	11 (10-12)
	Valoración del desempeño	29 (26-31)	26 (22-30)	28 (23-31)
	Retroalimentación	9 (7-11)	7 (5-9)	7,5 (6-10)
	Trabajo en equipo	16 (14-18)	15 (11-17)	15 (13-17)
	Colaboración entre pares	14 (12-15)	13 (12-14)	13 (12-15)
	Relación entre instructores	12 (9-13)	10 (8-12)	11 (9-12)
	Trabajo adaptado a competencias	16 (14-17)	15 (13-17)	15,5 (14-17)
	Rol de instructores	32 (30-36)	29 (25-33)	31 (26,5-34)
	Educación formal	16 (14-17)	14 (12-16)	15 (13-17)
	Rol del instructor como especialista	22 (19-24)	19 (16-21)	20 (16-23)
	Registro al alta de paciente	15 (13-18)	13 (12-15)	14 (12-16)
TOTAL	191 (177-205)	169 (153-184)	180 (158-196)	

IIC: intervalo intercuartílico. D-RECT: instrumento para medir la percepción del clima de aprendizaje durante la residencia.

FIGURA 2. Correlación estadística (análisis crudo) entre los resultados del puntaje de autopercepción de empatía (Jefferson) y del puntaje del clima de aprendizaje durante la residencia (D-RECT). La correlación fue moderada (Spearman's rho: 0,34 $p < 0,0001$)



DISCUSIÓN

En una muestra de médicos residentes de un hospital universitario privado, documentamos que la mediana del puntaje de autopercepción de empatía de Jefferson fue de 116 (IIC: 105-125), mientras que la mediana de puntaje del cuestionario D-RECT (clima de aprendizaje) fue de 180 (IIC: 158-196); sin diferencias relevantes entre las especialidades basadas en las personas y en las basadas en la técnica. Por otro lado, observamos una correlación moderada (Spearman's rho: 0,34 $p < 0,0001$) y estadísticamente significativa entre ambos puntajes.

Entre las limitaciones de la metodología empleada, destacamos que el cuestionario D-RECT contiene 50 ítems y el de Jefferson, otros 20; esto implicó un gran esfuerzo por parte de los participantes entrevistados y podría haber condicionado una deficiente predisposición a completarlo en forma reflexiva. Vale destacar que existe una versión abreviada de dicho cuestionario que cuenta con 35 ítems¹⁵ divididos en dominios (la original abarca 11 dominios) que al momento de comenzar nuestra investigación

no contaba con una versión validada en español. Recién en 2019, fueron publicados en Colombia los resultados de la validación en español de dicha escala abreviada por Domínguez y col.¹⁶

Por otro lado, nuestra muestra no fue seleccionada en forma aleatoria, sino que estuvo integrada por los 140 residentes de los nueve servicios de un único hospital universitario que aceptaron la invitación de participar en nuestra investigación. Por lo tanto, no podemos descartar que algún servicio hospitalario con un clima de trabajo peor a la media no haya estado representado en nuestra muestra. Además, el haber sido realizada en una única institución puede limitar la generalización de nuestros hallazgos.

Dado que la asociación que documentamos entre el puntaje de clima de aprendizaje y el de autopercepción de empatía fue baja a moderada, podemos interpretar que nuestros resultados fueron parcialmente concordantes con los de la investigación recientemente publicada por Lases y col.⁹ Si bien este no había sido el objetivo primario de la investigación de estos autores, ellos documentaron una ausencia de asociación

Tabla 3. Asociaciones documentadas entre el sexo del residente, su estado de pareja, el tipo de especialidad y el año de residencia que estaba cursando con su autopercepción de empatía

Variable	Asociación cruda		Asociaciones ajustadas a través de dos formas de modelar la potencial influencia de la especialidad			
	Coefficiente beta (IC95%)	<i>p</i>	Basada en las personas vs. en la tecnología ^a		Análisis por conglomerado (cada una de las especialidades) ^b	
	Coefficiente beta (IC95%)	<i>p</i>	Coefficiente beta (IC95%)	<i>p</i>	Coefficiente beta (IC95%)	<i>p</i>
Sexo femenino (vs. masculino)	7,50 (2,0-12,1)	0,007	6,6 (0,9-12,3)	0,023	7,7 (2,4-9,1)	0,001
En pareja (vs. sin pareja)	-2,4 (-8,1-3,3)	0,4	-1,6 (-6,9-3,7)	0,56	-0,74 (-3,5-2,0)	0,6
Primer año de la residencia (vs. el resto)	7,9 (1,9-13,9)	0,01	2,6 (-3,7-9)	0,41	3,8 (-1,4-9,0)	0,15
Especialidad basada en la persona (vs. en la técnica)	6,5 (1,1-12)	0,019	0,3 (-5,8-6,4)	0,92	NA	
Cada 10 puntos de diferencia (escala D-RECT)	2,1 (1,1-3,1)	<0,001	1,8 (0,7-2,9)	0,001	1,7 (0,6-2,9)	0,003

^aSegún la propuesta de Lases y col.

^bSegún la propuesta de Park y col.

IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

NA: no aplica.

D-RECT: instrumento para medir la percepción del clima de aprendizaje durante la residencia.

estadística entre el clima del aprendizaje y la autopercepción de empatía.

Futuros estudios de tipo longitudinal que puedan documentar influencia causal serán necesarios para considerar la implementación de programas destinados a mejorar el clima de aprendizaje en las instituciones donde se forman residentes con el objetivo de mejorar su empatía con los pacientes.

CONCLUSIÓN

Dado su diseño transversal, no podemos argumentar una influencia causal entre el CA y la autopercepción de empatía. Sin embargo, este trabajo aporta nuevos indicios respecto a la correlación entre el clima de aprendizaje y la empatía médica autopercebida durante la residencia. Si bien esta correlación pareciera ser modesta, nuestros hallazgos sugieren una tendencia que debería ser investigada con mayor profundidad en el futuro. ■

REFERENCIAS

- Genn JM. AMEE Medical Education Guide No. 23 (Part 1): curriculum, environment, climate, quality and change in medical education-a unifying perspective. *Med Teach*. 2001; 23(4):337-44.
- Boor K, Van Der Vleuten C, Teunissen P, Scherpbier A, Scheele F. Development and analysis of D-RECT, an instrument measuring residents' learning climate. *Med Teach*. 2011; 33(10):820-7.
- Llera J, Durante E. Correlación entre el clima educacional y el síndrome de desgaste profesional en los programas de residencia de un hospital universitario. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112(1):e6-11.
- Derksen F, Bensing J, Lagro-Janssen A. Effectiveness of empathy in general practice: a systematic review. *Br J Gen Pract*. 2013; 63(606):e76-84.
- Mercer SW, Reynolds WJ. Empathy and quality of care. *Br J Gen Pract*. 2002; 52(Suppl):S9-12.
- van Dulmen S, van den Brink-Muinen A. Patients' preferences and experiences in handling emotions: a study on communication sequences in primary care medical visits. *Patient Educ Couns*. 2004; 55(1):149-52.
- Hojat M, Louis DZ, Markham FW, Wender R, et al. Physicians' empathy and clinical outcomes for diabetic patients. *Acad Med*. 2011; 86(3):359-64.
- Brazeau CM, Schroeder R, Rovi S, Boyd L. Relationships between medical student burnout, empathy, and professionalism climate. *Acad Med*. 2010; 85(10 Suppl):S33-6.
- Lases LSS, Arah OA, Busch ORC, Heineman MJ, Lombarts KM. Learning climate positively influences residents' work-related well-being. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 2019; 24(2):317-30.
- Hojat M, Mangione S, Nasca TJ, Cohen MJ, et al. The Jefferson Scale of Physician Empathy: development and preliminary psychometric data. *Educ Psychol Meas*. 2001; 61(2):349-65.
- Borracci RA, Doval HC, Celano L, Ciancio A, et al. Patients' perceptions of argentine physicians' empathy based on the jefferson scale of patient's perceptions of physician empathy: Psychometric data and demographic differences. *Educ Health (Abingdon)*. 2017; 30(1):19-25.
- Granel A, Vázquez Peña F, Martínez Cáceres C, Bonetto A, et al. Validation of a spanish version of an empathy questionnaire in a sample of general practitioners and different clinical specialties [Póster]. 22th WONCA World Conference. 2018 oct 17-21. Seúl, Corea del Sur.
- Puyol RB, Giannasi S, Durante E. Clima de aprendizaje en residencias: adaptación transcultural y validación del cuestionario D-RECT al español. *Evid Actuali Práct Ambul*. 2021; 24(2):e002104.
- Park C, Lee YJ, Hong M, Jung CH, et al. Multicenter study investigating empathy and burnout characteristics in medical residents with various specialties. *J Korean Med Sci*. 2016; 31(4):590-7.
- Silkens ME, Smirnova A, Stalmeijer RE, Arah OA, et al. Revisiting the D-RECT tool: validation of an instrument measuring residents' learning climate perceptions. *Med Teach*. 2016; 38(5):476-81.
- Domínguez LC, Silkens M, Sanabria A. The Dutch residency educational climate test: construct and concurrent validation in Spanish language. *Int J Med Educ*. 2019; 10:138-48.

Learning climate and self-perception of empathy in a teaching hospital's medical residency programs: a cross-sectional study

Mariel N. Mandel^a, Sergio Terrasa^a, Eduardo Durante^{a,b}

ABSTRACT

In order to explore whether there is a correlation between the learning climate (LC) and the self-perception of empathy by medical residents, we conducted an observational, cross-sectional study in a teaching hospital using the D-RECT (Dutch Residency Educational Climate Test) and the Jefferson scale (empathy) in 140 residents from 9 specialties during 2019 and 2020.

We documented a low to moderate and statistically significant correlation (Spearman's Rho: 0.34, $p < 0.0001$) between both scores, with an acceptable reliability for both instruments (> 0.7). For every 10-point difference in the D-RECT scale, an average difference of 1.80 points in the Jefferson Scale was observed. This study provides new evidence regarding the correlation between the learning climate and self-perceived medical empathy during the residency program. Our findings suggest a trend that should be further studied in the future.

Key words: medical education, internship and residency, empathy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.422>

To cite: Mandel MN, Terrasa S, Durante E. Learning climate and self-perception of empathy in a teaching hospital's medical residency programs: a cross-sectional study. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):422-428.

- a. Family and Community Medicine Service of Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.
- b. Research Center in Education for Health Care Providers, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Mariel N. Mandel:
mariel.mandel@hospitalitaliano.org.ar

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

Conflict of interest:
None.

Received: 11-10-2021
Accepted: 5-19-2022

INTRODUCTION

"Learning climate" refers to the way in which the educational environment is perceived or experienced by students.¹ This environment comprises not only the physical facilities, but also the contexts and cultures in which students learn, including interactions with their peers and teachers, as well as the organization of educational activities (curriculum).

In relation to health professions education, there is evidence that a poor learning climate is associated with poorer health outcomes for their patients² and that a poor climate is associated with greater burnout syndrome among medical residents.³

Empathy is the competence of a health care provider to understand their patient's situation, perspective, and feelings, to communicate that understanding to the patient, and to act on that understanding in a helpful therapeutic way.⁴

It is worth noting that an empathic skill can be taught and that there is sufficient evidence that empathic communication is associated with increased patient satisfaction and adherence,⁵ less patient anxiety and distress,⁶ more efficient diagnostic processes, and better clinical outcomes.⁷

Having defined these concepts, we note that, in the past decade, authors such as Brazeau⁸ and Lases⁹ documented a certain correlation between the learning climate and self-perception of empathy, especially among medical students. The interpretation of these findings suggests that a good learning climate could strengthen the empathic

characteristics of professionals in training, which in a recursive manner could also contribute to a better learning climate.

Since no local data are available and no studies have been conducted in medical residents, we consider it relevant to explore the correlation between the learning climate and the self-perception of empathy among residents. Given that an empathic skill can be trained and that the learning climate is amenable to improvement interventions, this information will provide input for designing strategies to improve the training of our residents and thus optimize population health care.

OBJECTIVES

Primary

To describe the characteristics of the learning climate and the self-perception of empathy among medical residents of a teaching hospital, according to the type of specialty.

To explore whether there is a correlation between the learning climate in the clinical department where they are being trained and their self-perception of empathy.

Secondary

To estimate the independent burden of the resident's sex, partner status, year of residency program, and type of specialty they are pursuing in relation to their association with self-perceived empathy.

POPULATION AND METHODS

Design: observational, cross sectional study.

Study setting: medical residency programs of a private teaching hospital.

Participants: medical residents (first to fifth year) from different medical specialties who were invited to complete a questionnaire between October and December 2019.

Eligibility criteria: all medical residents who, at the time of completing the questionnaire, had completed at least 1 month of residency in the department which was the subject matter of learning climate questions were considered eligible. Given the residency program calendar in Argentina, we chose October and November as optimal times for the administration of the questionnaires in our hospital, since each year of residency ended, at that time, during the first working day of June (e.g., passing from the second to the third year of the residency program).

Data collection: in the first instance, the heads

of each clinical division or department were contacted and, through them, the coordinators of each residency program, the residents according to their specialty, and the department on which their training program depended.

We invited medical residents to complete the Jefferson Scale of Empathy for Health Professionals (JSE-HP)¹⁰ and the Dutch Residency Educational Climate Test (D-RECT).² In addition, we collected demographic data: age, sex, whether or not they had a partner, year of residency program, medical specialty corresponding to the residency in which they were training.

The JSE-HP was developed by Hojat et al., to assess the perception that health professionals have regarding their empathic skill.

It includes 20 items containing a Likert-like scale with a score from 1 to 7, with the highest possible score being 140. Higher scores indicate a higher self-perception of empathy. It has been validated in Spanish in Argentina by Doval et al., in a population of cardiologists¹¹ and later applied by Granel et al.,¹² in a population from different medical specialties.

The D-RECT is an instrument validated in Spanish to measure the quality of the learning climate. It has 50 items operationalized with a 5-point Likert scale with a maximum score of 250. It comprises the following domains: supervision, coaching and guidance; training; assessment; feedback; peer collaboration; teamwork; professional relationships, etc. The D-RECT questionnaire was translated into Argentinean Spanish, cross-culturally adapted, and recently validated by a team in which one of our researchers worked.¹³

Sample size estimation: the results of a study carried out in our hospital were taken as a reference,³ which had documented a moderate correlation (correlation coefficient [r] = 0.4) between the learning climate and the level of depersonalization. In order to have a power of 90% and an alpha error of 0.05 to detect a correlation between the learning climate score and a somewhat lower self-perception of empathy (r = 0.35) than that mentioned, a sample of at least 82 participants would be necessary.

Statistical analysis

In the first stage, the resulting information was tabulated and summarized according to the type of variable that represented it.

In a second stage, the statistical correlation between both scores (learning climate and self-

perception of empathy) was explored graphically. When a pattern suggesting a correlation was observed, it was assessed using Spearman's statistical test.

In a third stage, a multivariate analysis was done to measure the independent weight in relation to the self-perception of empathy of the following variables: year of residency program (first year of residency versus the rest), sex, partner status (with or without a stable partner), and type of specialty.

This last domain was modeled through 2 conceptualizations: 1) that proposed by C. Park et al.,¹⁴ which divides specialties into 2 broad categories (people-oriented versus technique/technology-oriented) using a linear regression technique; 2) that proposed by Lases,⁹ which states that the learning climate has a behavior that can be modeled by interpreting each specialty (department/service/division) as a cluster with its own climate beyond the overall climate of the institution, using generalized estimating equations with robust treatment of variances and assuming an interchangeable matrix of correlations.

Procedures to ensure the ethical aspects of the study

This study did not involve interventions that would put the health of participants at risk because collected information was managed confidentially by the research team and kept under a password known only to the principal investigator.

The entire research study was conducted in accordance with the recommendations of the Guide for Research in Human Health published by the National Ministry of Health, the regulatory framework of the City of Buenos Aires (Law no. 3301 for the Protection of the Rights of Health Research Subjects), and the corresponding national regulations for Personal Data Protection (Law no. 25326).

In addition, participants gave their informed consent to participate after the following explanations: 1) the purpose of the research; 2) that completing the questionnaire would take 30–40 minutes; 3) that as participants they would not benefit from the results of this study, but our educational community would; 4) that their participation was voluntary and that they would not receive any compensation or penalty for participating or not; 5) that their answers would be treated confidentially.

Given that completing the questionnaire assumed an active participation, it was assumed that, after having read the informed consent form, whoever began to complete it would be giving consent to participate.

The study protocol was approved under no. 4079 by the Research Protocol Ethics Committee of Hospital Italiano de Buenos Aires

RESULTS

Of the 335 residents in our hospital, 140 (42%) from a total of nine medical specialties participated in the study. Their demographic characteristics are described in *Table 1*.

Figure 1 shows the confounding structure representing the potential causal link between learning climate and self-perception of empathy for the study population.

Description of the learning climate and the self-perception of empathy in the sample

Table 2 shows the total and partial results (according to type of specialty) of the scores obtained in the JSE-HP and D-RECT.

The median JSE-HP score in technique/technology-oriented specialties (anesthesiology, general surgery, obstetrics, traumatology and orthopedics, intensive care) was 114 (IQR: 103–122), while those in people-oriented specialties (clinical, family medicine, pediatrics, psychiatry) was 119 (IQR: 109–128).

The median D-RECT score in technique/technology-oriented specialties (anesthesiology, general surgery, obstetrics, traumatology and orthopedics, intensive care) was 169 (IQR: 153–184), while those in people-oriented specialties (clinical, family medicine, pediatrics, psychiatry) was 191 (IQR: 177–205).

As shown in *Figure 2*, a statistically significant and low to moderate correlation (Spearman's $Rho: 0.34, p < 0.0001$) was observed between the overall scores for the JSE-HP and the D-RECT.

Out of the 3 sub-scales comprising the score for the JSE-HP, none had a particularly higher correlation with the D-RECT score than the other 2: *Perspective taking* (Spearman's $Rho: 0.3, p < 0.0002$), *Compassionate care* ($0.27, p = 0.0007$), and *Standing in the patient's shoes* ($0.21, p = 0.0094$).

Table 3 shows that, regardless of the year of residency program, type of specialty, sex, and partner status, for every 10-point difference in the D-RECT, an average difference close to 1.80 points was evident in the JSE-HP.

Although both modeling strategies resulted

in statistically significant associations between the learning climate and the self-perception of empathy, documented differences (less than 2 points on average) do not appear to be clinically relevant in the context of a scale for which a minimum score of 20 points and a maximum of 140 points can be obtained, even more so when

the results of our sample showed a standard deviation of 16.77 points.

DISCUSSION

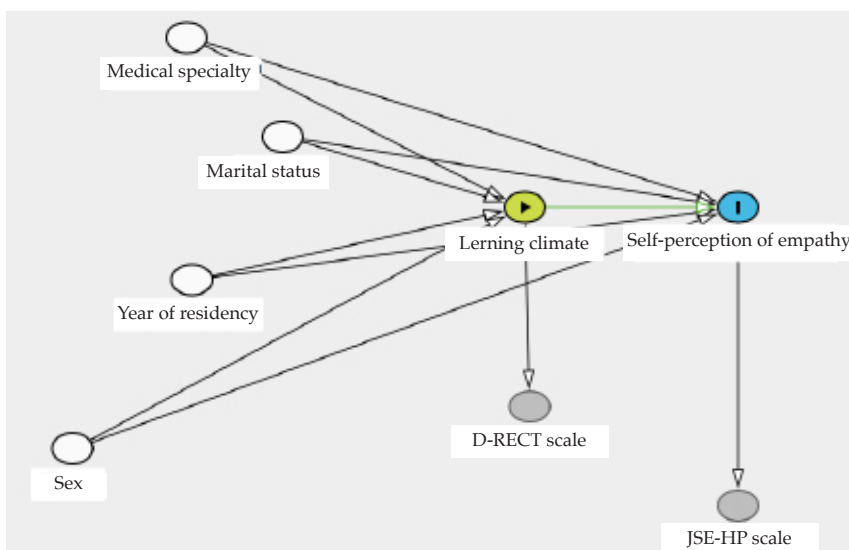
In a sample of medical residents at a private teaching hospital, we documented that the median JSE-HP score was 116 (IQR: 105–

TABLE 1. Characteristics of the sample of residents to assess the correlation between learning climate and self-perception of empathy

Characteristic		n = 140	
Average age (standard deviation)		27.8 (2.22)	
Female (%)		79 (56.4)	
Having a partner (%)		54 (38.8)	
Year of residency (%)	1	39 (27.8)	
	2	33 (23.5)	
	3	27 (19.2)	
	4	30 (21.4)	
	5	11 (7.8)	
Medical specialty	Person-oriented (%)	GM	15 (10.71)
		FCM	15 (10.71)
		Pediatrics	19 (13.57)
		Psychiatry	2 (1.42)
		Technique/technology-oriented (%)	Anesthesiology
	General surgery		4 (2.85)
	Obstetrics and gynecology		11 (7.86)
	Traumatology and orthopedics		30 (21.43)
	Adult intensive care		10 (7.14)

GM: general medicine (including rotating interns who will then specialize in oncological radiology, gastroenterology, and cardiology). FCM: family and community medicine.

FIGURE 1. Directed acyclic graph representing the confounding structure of the potential causal link between learning climate and self-perception of empathy in a population of medical residents. The directed arrows are a graphic representation indicating that the construct that gives name to the starting node could have some influence (more or less) on the construct represented in the end node



125), while the median D-RECT score was 180 (IQR: 158–196); no significant differences were observed between people- and technique-oriented specialties. In addition, a statistically significant and moderate correlation (Spearman’s Rho: 0.34, $p < 0.0001$) between both scores was observed.

Among the limitations of the methodology used, it is worth mentioning that the D-RECT questionnaire contains 50 items and the Jefferson questionnaire another 20; this implied a great effort by interviewed participants and could have conditioned a deficient willingness to complete it in a reflexive manner. It is also worth

noting that there is an abridged version of this questionnaire that includes 35 items¹⁵ divided into domains (the original has 11 domains) which, at the time our study started, did not have a validated version in Spanish. Only in 2019, the results of the Spanish validation of the abridged scale were published in Colombia by Domínguez et al.¹⁶

In addition, our sample was not randomly selected, but was composed of the 140 residents from the 9 departments of a single teaching hospital who accepted the invitation to participate in our study. Therefore, we cannot rule out the

TABLE 2. Description of scores for the Jefferson Scale of self-perception of empathy and the perception of learning climate (n = 140)

Scale	Domain	Type of medical specialty		Overall (IQR)
		Person-oriented (IQR)	Technique-oriented (IQR)	
Jefferson self-perception of empathy	Perspective taking	59 (54–64)	59 (52–63)	59 (53–63)
	Compassionate care	50 (44–53)	45 (41–50)	47 (42–52)
	Standing in the patient’s shoes	11 (9–13)	10 (8–13)	11 (9–13)
	TOTAL	119 (109–128)	114 (103–122)	116 (105–125)
D-RECT for learning climate perception	Supervision	12 (10–13)	11 (9–12)	11 (10–12)
	Performance assessment	29 (26–31)	26 (22–30)	28 (23–31)
	Feedback	9 (7–11)	7 (5–9)	7.5 (6–10)
	Teamwork	16 (14–18)	15 (11–17)	15 (13–17)
	Peer collaboration	14 (12–15)	13 (12–14)	13 (12–15)
	Professional relationships	12 (9–13)	10 (8–12)	11 (9–12)
	Work adapted to skills	16 (14–17)	15 (13–17)	15.5 (14–17)
	Role of the tutors	32 (30–36)	29 (25–33)	31 (26.5–34)
	Formal education	16 (14–17)	14 (12–16)	15 (13–17)
	Role of the specialty tutor	22 (19–24)	19 (16–21)	20 (16–23)
	Information at patient sign out	15 (13–18)	13 (12–15)	14 (12–16)
	TOTAL	191 (177–205)	169 (153–184)	180 (158–196)

IQR: interquartile range. D-RECT: Dutch Residency Educational Climate Test.

FIGURE 2. Statistical correlation (raw analysis) between the scores for the empathy self-perception scale (Jefferson) and the learning climate during residency test (D-RECT). The correlation was moderate (Spearman’s Rho: 0.34, $p < 0.0001$)

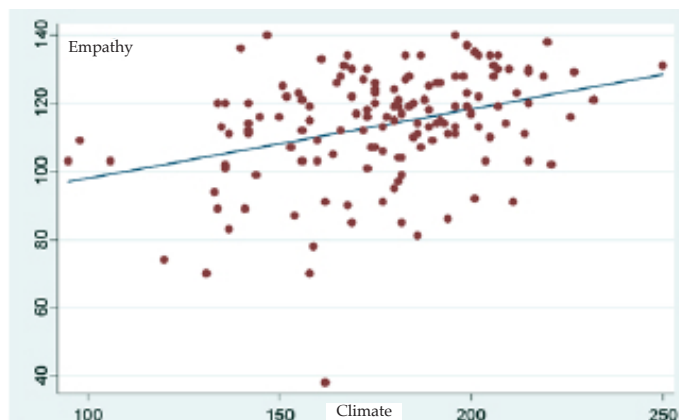


TABLE 3. Documented associations between resident's sex, partner status, type of specialty, and year of residency and self-perception of empathy

Variable	Raw association		Associations adjusted for two ways of modeling the potential influence of the specialty			
			Person-oriented versus technology-oriented ^a		Cluster analysis (each specialty) ^b	
	Beta coefficient (95% CI)	<i>p</i>	Beta coefficient (95% CI)	<i>p</i>	Beta coefficient (95% CI)	<i>p</i>
Female (versus male)	7.50 (2.0–12.1)	0.007	6.6 (0.9–12.3)	0.023	7.7 (2.4–9.1)	0.001
Having a partner (versus single)	-2.4 (-8.1–3.3)	0.4	-1.6 (-6.9–3.7)	0.56	-0.74 (-3.5–2.0)	0.6
First year of residency (versus any other year)	7.9 (1.9–13.9)	0.01	2.6 (-3.7–9)	0.41	3.8 (-1.4–9.0)	0.15
Person-oriented specialty (versus technique-oriented)	6.5 (1.1–12)	0.019	0.3 (-5.8–6.4)	0.92	NA	
Every 10-point difference (D-RECT)	2.1 (1.1–3.1)	< 0.001	1.8 (0.7–2.9)	0.001	1.7 (0.6–2.9)	0.003

^a As per the proposal by Lases et al.

^b As per the proposal by Park et al.

CI: confidence interval.

NA: not applicable.

D-RECT: Dutch Residency Educational Climate Test.

possibility that a hospital department with a worse-than-average work environment was not represented in our sample. Also, our findings cannot be generalized because the study was conducted at a single site.

Given that the association we documented between the learning climate score and the self-perception of empathy score was low to moderate, our results may be interpreted as being partially consistent with those of the study recently published by Lases et al.⁹ Although that had not been the primary objective of those authors, they documented an absence of statistical association between the learning climate and the self-perception of empathy.

Further longitudinal studies that can document a causal influence will be required to consider the implementation of programs aimed at improving the learning climate in institutions where residents are trained with the goal of improving their empathy with patients.

CONCLUSION

Given the cross-sectional design of this study, it is not possible to argue for a causal

influence between the learning climate and the self-perception of empathy. However, this study provides new evidence regarding the correlation between the learning climate and self-perceived medical empathy during the residency program. Although such correlation appears to be modest, our findings suggest a trend that should be further studied in the future. ■

REFERENCES

- Genn JM. AMEE Medical Education Guide No. 23 (Part 1): curriculum, environment, climate, quality and change in medical education—a unifying perspective. *Med Teach*. 2001; 23(4):337-44.
- Boor K, Van Der Vleuten C, Teunissen P, Scherpbier A, Scheele F. Development and analysis of D-RECT, an instrument measuring residents' learning climate. *Med Teach*. 2011; 33(10):820-7.
- Llera J, Durante E. Correlación entre el clima educacional y el síndrome de desgaste profesional en los programas de residencia de un hospital universitario. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112(1):e6-11.
- Derksen F, Bensing J, Lagro-Janssen A. Effectiveness of empathy in general practice: a systematic review. *Br J Gen Pract*. 2013; 63(606):e76-84.
- Mercer SW, Reynolds WJ. Empathy and quality of care. *Br J Gen Pract*. 2002; 52(Suppl):S9-12.
- van Dulmen S, van den Brink-Muinen A. Patients' preferences and experiences in handling emotions: a study

- on communication sequences in primary care medical visits. *Patient Educ Couns*. 2004; 55(1):149-52.
7. Hojat M, Louis DZ, Markham FW, Wender R, et al. Physicians' empathy and clinical outcomes for diabetic patients. *Acad Med*. 2011; 86(3):359-64.
 8. Brazeau CM, Schroeder R, Rovi S, Boyd L. Relationships between medical student burnout, empathy, and professionalism climate. *Acad Med*. 2010; 85(10 Suppl):S33-6.
 9. Lases LSS, Arah OA, Busch ORC, Heineman MJ, Lombarts KM. Learning climate positively influences residents' work-related well-being. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 2019; 24(2):317-30.
 10. Hojat M, Mangione S, Nasca TJ, Cohen MJ, et al. The Jefferson Scale of Physician Empathy: development and preliminary psychometric data. *Educ Psychol Meas*. 2001; 61(2):349-65.
 11. Borracci RA, Doval HC, Celano L, Ciancio A, et al. Patients' perceptions of argentine physicians' empathy based on the Jefferson scale of patient's perceptions of physician empathy: Psychometric data and demographic differences. *Educ Health (Abingdon)*. 2017; 30(1):19-25.
 12. Granel A, Vázquez Peña F, Martínez Cáceres C, Bonetto A, et al. Validation of a Spanish version of an empathy questionnaire in a sample of general practitioners and different clinical specialties [Poster]. 22th WONCA World Conference. 2018 oct 17-21. Seoul, South Korea.
 13. Puyol RB, Giannasi S, Durante E. Clima de aprendizaje en residencias: adaptación transcultural y validación del cuestionario D-RECT al español. *Evid Actuali Práct Ambul*. 2021; 24(2):e002104.
 14. Park C, Lee YJ, Hong M, Jung CH, et al. Multicenter study investigating empathy and burnout characteristics in medical residents with various specialties. *J Korean Med Sci*. 2016; 31(4):590-7.
 15. Silkens ME, Smirnova A, Stalmeijer RE, Arah OA, et al. Revisiting the D-RECT tool: validation of an instrument measuring residents' learning climate perceptions. *Med Teach*. 2016; 38(5):476-81.
 16. Domínguez LC, Silkens M, Sanabria A. The Dutch residency educational climate test: construct and concurrent validation in Spanish language. *Int J Med Educ*. 2019; 10:138-48.

Resolución del caso presentado en el número anterior

Pénfigo vulgar mucoso neonatal

Neonatal mucous pemphigus vulgaris

Romina Herrero^a 

Paciente recién nacido de término, con peso adecuado para la edad gestacional, que a los 10 días de vida fue traído por su madre al servicio de Dermatología por presentar lesiones en la mucosa oral. Al examen físico se observaron lesiones localizadas en semimucosa de labio inferior y en piso de boca. Estas eran erosiones con borde eritematoso y áreas de fibrina asociadas con pequeñas fisuras y descamación en labio inferior, levemente dolorosas, que no impedían la lactancia.

Como antecedente, su madre, de 31 años y previamente sana, consultó a las 12 semanas de embarazo por presentar lesiones de 9 meses de evolución, localizadas en mucosa oral con compromiso de región ventral de lengua y mucosa yugal. Se le solicitó laboratorio, incluidos anticuerpos para celiacía, colagenograma y química con resultados dentro de parámetros normales. Realizó tratamiento tópico.

Se realizó determinación de anticuerpos en sangre periférica, con técnica de ELISA, en muestras pareadas al niño y a la madre, que fueron positivos para anticuerpos antidesmogleína 3. Así se pudo confirmar el diagnóstico de pénfigo vulgar mucoso neonatal.

En nuestro paciente, las lesiones resolvieron en forma espontánea a las 2 semanas, sin dejar secuelas y sin tratamiento mediante.

Pénfigo neonatal y sus diagnósticos diferenciales

Los pénfigos son un grupo de enfermedades ampollas autoinmunitarias órgano-específicas, poco frecuentes, que afectan la piel, mucosas y anexos, caracterizadas histopatológicamente por acantólisis¹ (*Figura 1*). Se dividen en dos grandes subtipos: los profundos o suprabasales (vulgar y vegetante) y los superficiales o subcórneos (foliáceo y seborreico).

El pénfigo vulgar es una enfermedad caracterizada por ampollas flácidas y erosiones, cuya etiología está relacionada con la presencia de autoanticuerpos contra componentes epidérmicos, como las desmogleínas 1 y 3.

El diagnóstico se realiza a través de las manifestaciones clínicas, la biopsia de la piel comprometida, la inmunofluorescencia directa e indirecta y técnica de ELISA, que evidencia la presencia de los autoanticuerpos antidesmogleína en el plasma del paciente.

De manera frecuente (88 %) la forma de comienzo es a nivel de las mucosas. Cuando se desarrollan en la mucosa oral, se denomina pénfigo vulgar oral. Las ampollas se localizan generalmente en las encías, el paladar blando, los carrillos y pueden preceder a las lesiones en la piel. Es importante realizar un diagnóstico temprano, que será de gran importancia para el pronóstico de la enfermedad.

La existencia de esta enfermedad autoinmune en el embarazo es extremadamente rara y el tratamiento farmacológico puede presentar pasaje transplacentario, por lo tanto se debe evaluar el riesgo-beneficio.

El pénfigo neonatal ocurre en el 30 % al 45 % de los hijos de madres que padecen pénfigo debido a la transferencia de anticuerpos maternos desde la placenta al feto.² La variedad vulgar es el subtipo más frecuentemente observado en pénfigo neonatal. El pasaje transplacentario de fracciones de la sustancia intercelular materna

Colaboradores

Laura Caristia^a, Sandra Garcúa^a, Martín Lorente^a,
Natalia Mantero^a, Patricia Della Giovanna^a

a. Hospital Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina.

Correspondencia:

Romina Herrero: romina_herrero@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-8-2021

Aceptado: 12-4-2022

Cómo citar: Herrero R. Pénfigo vulgar mucoso neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):429-430.

podría reactivar los anticuerpos fetales de tipo IgG, generando las manifestaciones clínicas de pénfigo vulgar neonatal.³

La bibliografía refiere que la afectación de la membrana mucosa en neonatos es menos frecuente. Esto se debería a que los neonatos poseen una distribución difusa de desmogleína 3, que es el objetivo principal en el pénfigo vulgar.⁴

Confirmado el diagnóstico de pénfigo neonatal, el tratamiento se orienta al cuidado de las lesiones, con emolientes suaves y corticoides tópicos si fuese necesario, mientras se aguarda que las lesiones comiencen a retrogradar al cabo de 3 semanas, debido al catabolismo de los anticuerpos maternos en el neonato.^{3,5} No está recomendado el tratamiento con corticoides sistémicos por el efecto inmunosupresor en estos casos.

Con respecto a los diagnósticos diferenciales, se debe tener en cuenta que en el herpes neonatal la infección por el virus del herpes simple se puede adquirir con mayor frecuencia a través del canal del parto (85 %) y, menos frecuentemente, intraparto o posnatal por contacto directo con lesiones del cuidador. La enfermedad mucocutánea (45 %) se desarrolla entre la primera y la segunda semana; el paciente presenta irritabilidad, letargo, hiporexia e inestabilidad térmica. El 80 % de los pacientes muestran vesículas de 2-4 mm agrupadas sobre una base eritematosa que evolucionan a pústulas, costras o erosiones; el 20 % restante tiene compromiso

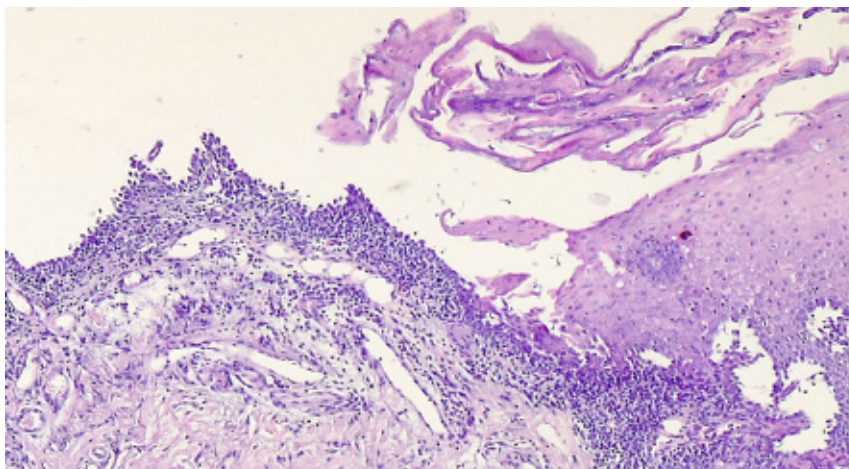
ocular o bucal. No presenta compromiso sistémico ni del sistema nervioso central.⁵

La sífilis congénita se desarrolla por la infección transplacentaria con *Treponema pallidum*. Cuando los síntomas se evidencian antes de los 2 años de vida, se considera sífilis congénita temprana, y estos son secundarios a la diseminación treponémica. En la piel se pueden encontrar diferentes tipos de sífilides: el pénfigo sífilítico palmoplantar (que es una erupción ampollar característica, pero menos frecuente), la onixis y perionixis, y las lesiones papulosas húmedas infiltrativas con tendencia a confluir en los orificios, que producen fisuras radiadas muy profundas. En mucosas presenta una rinitis secretante muy precoz, una laringitis que produce un llanto disfónico y sífilides opalinas a nivel oral.

REFERENCIAS

1. Sánchez-Pérez J, García-Díez A. Pénfigo. *Actas Dermo-Sifiliogr.* 2005;96(6):329-56.
2. Carvalho A, Neto DA, Carvalho M, Eleutério S, Xavier A. Neonatal pemphigus in an infant born to a mother with pemphigus vulgaris: a case report. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37(1):130-4.
3. Caillabet A, González C, Lucas L, Pose G. Pénfigo vulgar neonatal: reporte de un caso. *Arch Pediatr Urug.* 2019;90(4):227-9.
4. Marathe K, Lu J, Morel KD. Bullous diseases: Kids are not just little people. *Clin Dermatol.* 2015;33(6):644-56.
5. Larralde M, Perfetti Pantoja MF. Infecciones Neonatales. En: Larralde M, Abad E, Luna P, Boggio P, Ferrari B. *Dermatología pediátrica.* 3ra ed. Buenos Aires: Journal; 2021;2:38-41.

FIGURA 1. Corte histológico de piel con tinción de hematoxilina y eosina y aumento de 10'. Se observa acantólisis suprabasal



ARCH DIS CHILD. 2022 APR
25:ARCHDISCHILD-2021-323308.

Edad gestacional y riesgo de discapacidad intelectual: estudio de cohorte de base poblacional

Gestational age and risk of intellectual disability: a population-based cohort study

Yin W, Döring N, Persson MSM, Persson M, Tedroff K, et al.

RESUMEN

Objetivo: examinar la asociación entre la edad gestacional al nacer y el riesgo de discapacidad intelectual (DI) diagnosticada clínicamente, semana a semana, para proveer una descripción detallada del riesgo de DI en todo el rango de edades gestacionales y de su gravedad.

Métodos: estudio retrospectivo; todos los nacidos en Suecia entre 1974-2017 fueron seguidos durante ese periodo mediante los registros nacionales. La razón de riesgos (HR) para DI de acuerdo a cada semana de edad gestacional y categorías de edades, se determinaron mediante modelos de Cox. Los análisis de hermanos se realizaron ajustando los confundidores familiares.

Resultados: el estudio incluyó a 3 572 845 nacidos vivos. Durante el seguimiento, se registraron 26 596 casos de DI. Las estimaciones ajustadas por semana, mostraron un aumento gradual del riesgo de DI desde la semana 40 hasta la semana 24 (HRa 37 semanas 1,80 [1,74 a 1,87]; HRa 32 semanas 3,93 [3,73 a 4,13]; HRa 28 semanas 7,53 [6,95 a 8,16]; HRa 24 semanas 21,58 [18,62 a 25,00]); y para más de 41 semanas (HRa 42 semanas 1,26 [1,19 a 1,32]), con riesgos significativamente más altos a través de todo el rango de edad gestacionales comparados con los nacidos en la semana 40. Las asociaciones fueron consistentes con DI leves, moderadas y graves/profundas, pero más prominentes en estas últimas.

Conclusiones: el riesgo de DI aumenta cada semana que se aleja el nacimiento de las 40 semanas, tanto en pretérminos como postérminos. Estos resultados se mantienen robustos luego de ajustar en forma detallada por factores confundidores, incluso los familiares.

COMENTARIO

La mayor sobrevida de los recién nacidos pretérmino (RNPT) especialmente en los límites de la prematuridad, no ha sido acompañada por mejor evolución en el neurodesarrollo. Está reportado que

a menor edad gestacional (EG) aumenta el riesgo de secuelas. La parálisis cerebral y otras dificultades asociadas, como déficits sensoriales, epilepsia y trastornos globales del desarrollo son las secuelas de mayor gravedad y son diagnosticadas en los primeros dos años de vida. En el otro extremo están las secuelas de menor impacto y mayor prevalencia, que son evidentes más tarde. En este grupo están el retraso y los trastornos del lenguaje, las dificultades en el funcionamiento cognitivo (dificultades atencionales, trastornos del aprendizaje, funciones ejecutivas), los trastornos motores menores, que pueden llegar a categorizarse como trastorno del desarrollo de la coordinación motora, y las dificultades conductuales.

Ultimamente se ha puesto mucha atención en aspectos adversos psico-socio-económicos de las familias que tienen un impacto negativo en la evolución mediata y a largo plazo de los niños prematuros.¹⁻³

Este trabajo de Yin W. y col. se centra en un aspecto menos reportado, la discapacidad intelectual (DI). Este es un diagnóstico que se confirma a partir de los 5 años con evaluación formal del cociente intelectual y del funcionamiento en las actividades de la vida diaria. Es un trabajo poblacional que examinó la asociación entre EG por semanas y el riesgo de DI y gravedad de la misma. Confirman que la menor EG correlaciona con mayor riesgo de DI y su gravedad. Es muy interesante la mayor frecuencia de DI en niños que nacieron postérmino.

Este trabajo y otros reconocen que la evolución de los RNPT en general y los RNPT extremos en particular, responde a una multiplicidad de factores: perturbación del desarrollo cerebral, curso neonatal, condiciones psico-socio-económicas de sus cuidadores y otras condiciones de salud. Sobre muchos de estos factores no podemos actuar. Los programas de seguimiento deben poder detectar y/o anticipar dificultades sobre las que, con intervenciones dirigidas se puede atenuar su impacto.¹⁻⁴

Estela Rodríguez 

Neuróloga Infantil

Jefa del Servicio de Clínicas Interdisciplinarias
del Neurodesarrollo

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

REFERENCIAS

1. McGowan EC, Vohr BR. Neurodevelopmental follow-up of preterm infants: what is new? *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):509-23.
2. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2021;373:n741.
3. Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, van Goudoever JB, et al. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors:

a meta-analysis and meta-regression. *JAMA Pediatr.* 2018;172(4):361-7.

4. Dewey D, Thompson DK, Kelly CE, Spittle AJ, et al. Very preterm children at risk for developmental coordination disorder have brain alterations in motor areas. *Acta Paediatr.* 2019;108(9):1649-60.

JAMA Netw Open. 2022 May 2;5(5):e2211692.

Admisiones de niños y adolescentes con autoagresiones en cuidados intensivos durante el brote de SARS-CoV-2 en Australia

Admissions of children and adolescents with deliberate self-harm to intensive care during the SARS-CoV-2 outbreak in Australia

Corrigan C, Duke G, Millar J, Paul E, et al; Australian and New Zealand Intensive Care Society Pediatric Study Group (ANZICS PSG) and the ANZICS Center for Outcome and Resource Evaluation (ANZICS CORE)

RESUMEN

Importancia: la identificación de resultados indirectos potenciales asociados con la pandemia por COVID-19 en la población pediátrica, puede ser esencial para comprender los desafíos de la crisis global actual de la salud pública para los niños y los adolescentes.

Objetivo: investigar si la pandemia por COVID-19 y las medidas de salud pública tomadas en Australia, se asociaron con un aumento en la hospitalización en las unidades de cuidados intensivos (UCI) de niños y adolescentes por autoagresiones.

Métodos: estudio nacional, multicéntrico de cohorte, con los datos de Australia del registro binacional de Australia y Nueva Zelanda de Cuidados Intensivos Pediátricos, un proyecto colaborativo que contiene más de 200 000 historias clínicas, contribuciones constantes desde 8 UCI pediátricas universitarias, una UCI combinada neonatal-pediátrica y 14 UCI de adultos de Australia. El estudio comprendió 6,5 años desde enero de 2015 a junio de 2021. Se incluyeron pacientes de 12 a 17 años. Se tomaron los siguientes diagnósticos de ingreso: ingestión de una droga u otro producto, ahorcamiento o estrangulación, y autoagresión.

La variable principal de resultado fue la tendencia temporal de la incidencia nacional de admisiones a la UCI por autoagresiones por cada millón de niños y adolescentes de 12 a 17 años, en Australia.

Resultados: un total de 813 niños y adolescentes de 12 a 17 años fueron admitidos a las UCI con autoagresiones, dentro de 64 145 pacientes de 0 a 17 años incluidos en el registro correspondiente a Australia durante el periodo del estudio. La mediana (rango intercuartílico) de la edad fue de 15,1 (14,3-15,8) años; 550 (67,7 %) fueron mujeres, 261 (32,2 %) varones y hubo 2 pacientes con sexo indeterminado. Al comienzo de la pandemia, la incidencia mensual de admisiones aumentó de 7,2 en marzo de 2020 hasta 11,4/millón de niños y adolescentes en agosto (OR antes vs. después de marzo de 2020: 4,84; IC95% 1,09-21-53; p: 0,04). Esto ocurrió mientras la frecuencia de admisiones por toda causa en las UCI pediátricas, disminuyó desde una mediana habitual por mucho tiempo de 150,9 (138,1-159,8) admisiones a 91,7 admisiones en abril de 2020.

Conclusiones y relevancia: este estudio de cohorte encontró que la pandemia por coronavirus en Australia se asoció con un aumento significativo de las admisiones de niños y adolescentes a las UCI por autoagresiones.

COMENTARIO

La pandemia ha provocado efectos tanto directos sobre la salud física de niños, niñas y adolescentes como indirectos entre los que se encuentran las afecciones de salud mental.

Los intentos y suicidios en adolescentes, las autoagresiones y cuadros de excitación psicomotriz han aumentado notablemente en este tiempo. En nuestro país en muchos centros pediátricos vemos que la demanda de internación por alguna de estas situaciones ha aumentado en forma importante, aunque no contamos con cifras actualizadas, agregado al hecho que muchos centros de referencia han visto limitadas sus admisiones por cuestiones sanitarias.¹

La situación sanitaria generó aislamiento social, dificultades para acceder a consultas por salud mental, falta de continuidad de tratamientos instituidos, permanencia por más tiempo con entornos íntimos disfuncionales, falta de conectividad y la modalidad virtual con el cierre de escuelas en sus diferentes modalidades. Estas constituyen algunas de las causas que pueden haber afectado la incidencia.² La apertura de las escuelas luego de este período llevó a algunos de los estudiantes a situaciones estresantes producto de dificultades en la reinserción que pueden desencadenar estas conductas.

Este artículo retrospectivo y multicéntrico reúne la experiencia de pacientes ingresados a centros de cuidados intensivos de Australia y Nueva Zelanda

por conductas autoagresivas durante los últimos 5 años. Describe el aumento notable de los ingresos por estas causas ante la aparición de la pandemia desde marzo de 2020, mientras otras causas de ingresos a las unidades de cuidados críticos disminuían en intensidad y frecuencia. Llama la atención el alto número de ingresos a unidades de cuidados intensivos ya que en nuestro país la mayoría de las internaciones por estos cuadros son en unidades de cuidados no intensivos.

El objetivo es entender los cambios que esta crisis sanitaria global provocó en un aspecto importante de la niñez y adolescencia y asumo que van a persistir por un tiempo prolongado. Debemos trabajar para llevar un registro de los datos disponibles y resulta imprescindible promover un trabajo coordinado en red.

*Miguel Javier Indart De Arza
Vicepresidente 1° de la
Sociedad Argentina de Pediatría*

AÑO XVIII

DICIEMBRE DE 1947

TOMO XXVIII N° 6

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

*Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría*ENSAYO ESTADISTICO SOBRE VALORES SANGUINEOS
EN LACTANTES SANOS Y ENFERMOS

POR

JUAN J. MURTAGH, CARLOS E. MARTINEZ CASTRO VIDELA,
ROSA M. FERRO y HERMINIA C. FERRO

PROLOGO

Desde hace algún tiempo hemos tratado de establecer, para la aplicación práctica en un servicio de lactantes, la jerarquía semiológica de las alteraciones sanguíneas en los trastornos nutritivos y en las enfermedades digestivas de nuestros enfermos. Y al tratar de comparar las cifras obtenidas en ellos con las consideradas como normales, pudimos comprobar que la literatura sobre estas últimas, en hematimetría y sobre todo en química sanguínea, en esta edad de la vida, es a menudo escasa y a veces contradictoria.

Por otra parte, ni la bibliografía extranjera ni la nacional han agotado el tema, puesto que es imprescindible aumentar las determinaciones realizadas en sujetos sanos para fijar con seguridad si las distintas condiciones de clima, raza, ambiente, alimentación, etc., de los diferentes países —y sobre todo del nuestro, que nos interesa particularmente— pueden ejercer influencia y determinar modificaciones en las cifras clásicamente consagradas como normales.

Por estos motivos, antes de juzgar el valor semiológico de las cifras halladas en los estados patológicos, hemos considerado conveniente establecer los valores normales del mismo sector de la población de Buenos Aires, con el objeto de ponernos en igualdad de condiciones —clima, raza, ambiente, etc.— con las determinaciones anotadas en los estados patológicos estudiados (lactantes del Consultorio Externo y del Servicio de Lactantes del Instituto de Maternidad de la Sociedad de Beneficencia). Y con el propósito de estudiar la eventual influencia que sobre estos valores pudieran ejercer los diversos factores enunciados, hemos sometido todas estas determinaciones a un cuidadoso análisis estadístico.

Sólo después de establecer la zona de normalidad de cada determinación se puede encarar el estudio de las desviaciones patológicas que cada uno de los trastornos estudiados pueda imprimir a las determinaciones efectuadas.

Nuestro trabajo, pues, se divide en dos partes. En primer término, efectuamos el análisis estadístico de los valores hematimétricos y de química sanguínea de lactantes sanos. En segundo lugar, aplicamos los resultados así obtenidos al estudio estadístico de las determinaciones efectuadas en lactantes enfermos.

Se advierte por lo que acabamos de exponer que asignamos a la técnica estadística el valor que merece en el estudio e interpretación de nuestros datos y en las conclusiones derivadas de los mismos. En apoyo de ello, nos parece que nada se puede agregar a los conceptos expresados por el Prof. Enríquez de Salamanca, en el prólogo de la obra de Sanz Vázquez y Tamarit Torres:

“La Estadística es el mejor instrumento de trabajo para el biólogo. El que sólo domine las técnicas es comparable al minero que arranca el mineral y lo coloca en la bocamina. El estadístico lo clasifica, lo distribuye y lo utiliza según sus cualidades”...

“La presentación de los fenómenos biológicos no es producida tan sólo por la ley del azar o de probabilidad, de Bernouilli, sino que intervienen “perturbaciones extrañas” que las modifican y que son denunciadas por la Estadística”...

“El gran obstáculo para la difusión del conocimiento y aplicación de la Estadística entre los biólogos ha sido el prejuicio de que ésta sólo tenía valor cuando barajaba gran número de observaciones. Y precisamente sucede todo lo contrario... Sobre todo en Fisiología y en Patología experimental, el número de experiencias suele ser restringido, por las dificultades inherentes a toda experimentación cuidadosa. Inducir conclusiones válidas de un corto número de experiencias sólo es posible gracias al método estadístico, bien aplicado”...

“Otro prejuicio es el creer que tan sólo el matemático profesional puede aplicar la Estadística. Porque si bien es verdad que para comprender la teoría de la Estadística se necesita una buena preparación matemática, para la práctica de la misma basta conocer la “técnica” estadística; ni más ni menos que para obtener buenas fotografías basta conocer el modo de emplear una Leica”...

“Las afirmaciones que nos permite hacer el uso de la Estadística tienen una imparcialidad y un carácter objetivo del todo distinto de esas apreciaciones puramente subjetivas, con que suelen terminar sus estudios los que no conocen la Estadística”...

“La realidad nos ofrece fenómenos variables; la Estadística nos aproxima al número invariable; es el primer paso para la generalización

de nuestros conceptos, en lo cual consiste, precisamente, el conocimiento científico” . . .

Es evidente que las conclusiones a que arribamos en nuestro trabajo, con rigor científico, deben ser aplicadas a una población semejante a la estudiada. Por ello creemos conveniente que los investigadores y los pediatras continúen estos estudios en distintos sectores y ambientes de la población infantil para alcanzar el número suficiente de determinaciones que permita un estudio comparativo de los distintos factores que pueden influir en los resultados y se logre, además, que por efecto del aumento de las series se vayan eliminando las diferencias anotadas.

Por nuestra parte, no consideramos la labor terminada, ya que solamente una ampliación considerable de “nuestra muestra” —normal y patológica— permitirá obtener conclusiones definitivas sobre la distribución real de los valores y sobre los resultados aquí consignados.

Es nuestro deber agradecer en primer término la colaboración inestimable y generosa del Dr. Simón Lajmanovich, cuyos conocimientos en la disciplina estadística nos han orientado repetidas veces en el análisis de nuestros resultados; su consejo, su información y su crítica han significado una ayuda incalculable para nuestra tarea.

El Dr. Miguel Angel Etcheverry, indiscutida autoridad en hematología, nos ha brindado valiosa cooperación; a él debemos, además, la investigación de los diámetros corpusculares de nuestra serie.

El Dr. Juan Carlos Fasciolo comprobó gentilmente el hemoglobímetro usado, en el Centro de Investigaciones Cardiológicas de Buenos Aires.

Primera parte: GENERALIDADES

CAP. 1º—HEMATIMETRIA

CONSIDERACIONES GENERALES. LAS VARIACIONES FISIOLÓGICAS

La gran mayoría de las investigaciones sobre valores normales se han realizado en personas adultas, llegándose a establecer tenores normales para los distintos ambientes en que fueron efectuadas las determinaciones. Pero en el campo de la pediatría, como lo manifiestan Mugrage y Andresen⁵⁰, las investigaciones hematimétricas, tanto normales como patológicas, hechas con el mayor rigor científico, no alcanzan la profusión ya señalada de las mismas en la medicina de adultos. Y en ello estriba posiblemente en parte, la disparidad frecuentemente encon-

trada entre tenores normales, especialmente en lo que se refiere a la primera infancia.

Y es que en este período de la vida, inciden con mayor o menor intensidad sobre las variaciones fisiológicas de las cifras normales una serie de factores que es útil tener en cuenta.

Al enumerarlos, señalaremos en primer término los que pueden influir colectivamente en un grupo de determinaciones (raza, nacionalidad, clima, ambiente social); y luego los que pueden determinar variaciones en las condiciones individuales de los sujetos examinados, tanto en lo que se refiere a las que podríamos llamar internas, más o menos fijas (edad, sexo, alimentación, constitución individual, peso del nacimiento) como a las condiciones externas temporarias y variables (oscilaciones diurnas, actividad muscular, factores psíquicos, variaciones estacionales, etc.). Debemos señalar también la importancia que tienen en el futuro de la constitución de la sangre de algunos lactantes el factor "tiempo de la ligadura del cordón" y el factor "ictericia fisiológica del recién nacido".

Raza y nacionalidad.—Schiff⁶⁶ trabajando en niños de Praga y de Budapest, con la misma técnica y método, establece diferencias extraordinarias que Drucker¹² imputa a la diferente nacionalidad de los sujetos de ambas series.

Guest y colaboradores²⁵⁻²⁶ señalan pequeñas diferencias entre la raza blanca y negra.

En nuestro país, Orias⁵³ concluye que en lo que respecta a la hemoglobina las divergencias imputables a la distinta nacionalidad de los sujetos no son apreciables.

Por otra parte, en nuestro país, como en los Estados Unidos, la población de las grandes ciudades y especialmente en Buenos Aires, está formada actualmente por una mezcla inindividualizable de razas, de modo que en los promedios de las cifras obtenidas de sujetos cuyos antepasados tienen ya dos o más generaciones en el país, puede considerarse que el factor racial ha perdido enteramente su predominio.

Clima.—Los trabajos meticulosos de Wintrobe⁷⁷ y de otros investigadores, han destruído el mito de la "anemia tropical" debida a la influencia exclusiva de las condiciones físicas ambientales. Por el contrario, en los climas cálidos y subtropicales, en los individuos sanos, se encuentran con frecuencia cifras algo más altas que las normales, hecho cuya explicación analiza minuciosamente el distinguido hematólogo unidense. Las series publicadas de individuos con cifras bajas deben estar influenciadas por otros factores patológicos, entre los cuales deben tener participación la alimentación carenciada, las infecciones y las parasitosis.

Se atribuye a la *presión barométrica* la bien conocida influencia de la altura sobre el número de glóbulos rojos (poliglobulia) y sobre el tenor de la hemoglobina.

Merritt y Davidson⁴⁸ consideran que en los niños los valores sanguíneos pueden estar también grandemente influenciados por la cantidad de *horas diarias* de sol en las distintas regiones. Así se explicarían las cifras bajas de Mackay³⁷ obtenidas en los niños de Londres, donde las horas de sol al cabo del año son muy inferiores a las de otros países.

Ambiente social.—Es difícil discriminar su influencia aislada sobre las cifras hematimétricas puesto que es la resultante de una serie de factores importantes (alimentación, hábitos de higiene, asolamiento, presencia de infecciones latentes, etc.) cada uno de los cuales puede por sí solo ejercer una influencia manifiesta.

Kato y Emery³² afirman que las diferencias entre los valores altos de Williamson⁷³ y los bajos de Mackay³⁷ pueden ser explicados por el hecho que el primero investigó en lactantes de clases acomodadas mientras que la segunda lo hizo en la clientela muy pobre concurrente al Queen's Hospital del East End de Londres.

Los datos recogidos por Faxen¹⁵ en Gotenburgo (Suecia), lo fueron en lactantes muy seleccionados, dando cifras uniformemente más elevadas que las obtenidas por varios investigadores de otros países.

Edad.—Está definitivamente establecida la variación de la curva de rojos y de hemoglobina y de los índices hematimétricos durante todo el curso de la infancia, lo que hace imposible establecer cifras uniformes para todo este período de la vida y obliga a puntualizar bien en cada país y en cada medio ambiente las cifras normales. Volveremos sobre este punto más adelante, al estudiar en detalle cada valor hematimétrico.

Sexo.—Las diferencias entre varones y mujeres en los adultos respecto a la fórmula eritrocítica son bien conocidas. Pero todos los autores están de acuerdo en que tales diferencias entre ambos sexos sólo se hacen manifiestas a partir de la pubertad (influencia de la menstruación?). En la infancia, Mugrage y Andresen⁵⁰, por ejemplo, señalan sólo pequeñas modificaciones tanto en el número de rojos como en la cantidad de hemoglobina.

Alimentación.—Los distintos tipos de alimentación del lactante —natural, mixta y artificial— constituyen evidentemente factores que pueden teóricamente influir en los guarismos. Ya veremos más adelante lo que se sabe a este respecto. No nos referimos en este lugar a las carencias alimenticias, que tanto influyen en la fórmula roja y en la hemoglobina, puesto que pertenecen más bien a las variaciones patológicas.

Constitución individual.—Difícil muchas veces de ponerlo en evidencia, este factor debe indudablemente jugar un papel no despreciable, si recordamos que interviene en el crecimiento y desarrollo, origina distrofias específicas, favorece una mayor sensibilidad a la infección y predispone a las alteraciones del metabolismo hídrico (hidrolabilidad del

Finkelstein), con la repercusión que estos estados pueden ejercer sobre el tenor del agua del compartimiento intravascular.

El *peso del nacimiento*, vinculado en parte al estado de madurez del feto (descartando a los prematuros por debajo de 2.500 g de peso inicial), puede ejercer influencia sobre la mayor o menor rapidez de normalización orgánica después del nacimiento (Merritt y Davidson ⁴⁸).

Tienen también importancia, sobre todo en las primeras semanas, la ictericia fisiológica del recién nacido y el tiempo de ligadura del cordón. Son interesantes respecto a este último tema los trabajos de Helot ³⁰ (1876); Hayem ²⁹ (1878); Porak ⁵⁹ (1878); Börner ⁷ (1928); Phillips ⁵⁷ (1935); Frischkorn y Rucker ¹⁸ (1939); Wilson y colabor. ⁷⁴ (1941); De Marsch, Alt, Windle y Hillis ¹¹ (1941); Menchaca, Caggiano, Martínez Zuviría y De Palma ⁴⁶ (1942).

DIFERENCIAS IMPUTABLES A LA TECNICA

a) *Extracción de la muestra*.—Como se sabe, puede obtenerse la sangre por punción venosa (seno longitudinal o vena periférica), o por punción del pulpejo del dedo, talón o lóbulo de la oreja (sangre capilar). Para Osgood ⁵⁴, Hadem y Neff ²⁷ la sangre del talón tiene una cifra mayor de eritrocitos que la del seno longitudinal, mientras que Garrahan, Winocur, Gascon ²¹, Orias ⁵³, Pilonge Mora ⁵⁸, Parisi ⁵⁵, Foord ¹⁶, etc., no encuentran diferencias llamativas. Wintrobe ⁷⁹ es categórico al respecto: "Ha sido repetidamente demostrado que no hay diferencias en los recuentos hechos sobre sangre venosa comparados con los efectuados sobre sangre capilar, si se toman en cada caso las precauciones necesarias para asegurar una puntura que mane libremente ("a freely flowing sample")" (pág. 178).

b) *La determinación de hemoglobina*, por el contrario, puede dar origen a diferencias serias.

A este respecto dice Wintrobe ⁷⁹, pág. 192: "Probablemente no haya un procedimiento de laboratorio que sea más generalmente empleado en clínica médica que la determinación de la hemoglobina. Y sin embargo, hay pocos que sean realizados menos satisfactoriamente. Varias razones lo explican. En primer lugar, la mayoría de los métodos actualmente en uso carecen de los requisitos de un procedimiento clínico satisfactorio: precisión, rapidez y seguridad. En los distintos procedimientos colorimétricos por ejemplo, las cifras pueden variar de acuerdo al tiempo en que se hace la lectura después de la reducción de la hemoglobina por el ácido clorhídrico y su transformación en hematina. Por eso algunos aconsejan hacer la lectura a los cinco minutos, otros toman las cifras medias entre varias lecturas y finalmente, algunos —Kato y Emery— esperan 24 horas.

En segundo lugar, algunos fabricantes no han tomado la precaución de calibrar sus hemoglobínómetros con precisión, de donde resulta que las cifras que el aparato proporciona no están en relación con la cantidad de hemoglobina calculada. A este respecto, es aconsejable que cada investigador controle personalmente el aparato que usa.

Finalmente, la costumbre de calcular la hemoglobina en porcentaje en lugar de gramos, introduce otro elemento de confusión y de error, puesto que no todos los aparatos tienen el mismo tipo de equivalencia, y mientras que para algunos el 100 % corresponde a los 15 g de hemoglobina, para otros el 100 % significa una cifra mayor o menor.

Todo lo que hemos anotado en este capítulo demuestra la dificultad sería que existe en muchos casos para establecer el concepto de normalidad en los sujetos estudiados y de exactitud de los valores obtenidos para fijar los límites normales en esta edad de la vida. Ello explica también la disparidad de los resultados registrados entre los distintos autores que se han ocupado del tema. Y justifica la necesidad de continuar bajo un mismo criterio estadístico y con el mayor rigor científico la selección del material, en cada país, en cada ambiente, para que en el mismo lugar el factor número logre restar valor a las mayores o menores modificaciones en las cifras normales, dependientes de factores imprevisibles o desconocidos.

GLOBULOS ROJOS EN LA PRIMERA INFANCIA

Durante el primer día de vida las cifras de hematíes acusan una gran variabilidad llegando a cifras entre 4.000.000 y 6.500.000 con un promedio de 5.000.000 a 6.000.000 (véanse los trabajos modernos de Merritt y Davidson⁴⁸, Rosenbloom⁶², Guest, Brown y Wing²⁵, Chuinard, Osgood y Ellis¹⁰, Quevedo y colabor.⁶⁰; y en nuestro país los de San Martín⁶³, Menchaca y colab.⁴⁶, Garrahan, Winocur y Gascon²⁰, etc.). Los valores hematimétricos sufren en esta época la importante influencia de algunos de los factores analizados anteriormente (tiempo de ligadura del cordón).

Estas cifras altas se mantienen en general durante todo el período llamado del "recién nacido", vale decir, los primeros diez días, oscilando entre 4.500.000 y 5.000.000.

A partir de los diez días, se inicia en general un lento descenso de la curva hematimétrica que llega a su *nivel más bajo entre el segundo y el cuarto mes*, para ascender luego lentamente y estabilizarse en cifras semejantes a las del adulto, a una edad variable según los autores (a los 4 meses, Windel⁷⁵; a los 6 meses, Lucas y Washburn³⁶; a los 12 meses, Merritt y Davidson⁴⁸, Guest, Brown y Wing²⁵, Akerren¹; o aún para algunos recién a los 12 años, Musgrage y Andresen⁵⁰).

Nos ha parecido interesante resumir los datos proporcionados por los distintos investigadores en el cuadro N° 1.

Los valores de glóbulos rojos encontrados por los distintos autores en el límite de la mayor caída normal, oscilan entre 3.70 y 4.60 millones como se puede apreciar en el cuadro anterior.

En el interesante trabajo de Washburn⁷² se trata de explicar esta caída por la acción de dos factores: a) el aumento rápido de peso que se observa en el primer trimestre, lo que supone simultáneamente un aumento del volumen sanguíneo que trae como consecuencia una dilución de los elementos sólidos de la sangre; b) la disminución de la actividad hematopoyética como lo hace suponer la intensa caída de los reticulocitos.

Para Guest y colaboradores²⁵ y para Mc Kune⁴⁵, en cambio, el descenso de las cifras de hematíes y de hemoglobina se debería a dificultades en la absorción y utilización del hierro y a la falta de formación del factor de Castle en esa época de la vida en que el organismo del niño no ha llegado todavía al equilibrio en su economía sanguínea, necesario para la adaptación adecuada a su vida extrauterina.

Es evidente que el factor alimentario como el ambiental tienen una repercusión manifiesta, aun cuando en la curva de eritrocitos no es tan marcada como en la curva de hemoglobina. Los estudios de Guest y colaboradores²⁵ han logrado probar en forma elegante y elocuente la significación etiológica de estos factores.

VOLUMEN GLOBULAR

Es el porcentaje de glóbulos en una determinada cantidad de sangre. Se mide con el hematocrito. Esta determinación a la que últimamente se le ha renovado su prestigio por la importancia de la hemoconcentración en la patogenia del shock debe ser cuidadosamente analizada para su correcta interpretación, pues de la correlación armónica de los varios factores que la condicionan surge su verdadera significación y valor.

En el hematocrito intervienen, fundamentalmente, por un lado la masa globular y por el otro la cantidad de plasma. Sea que disminuya o aumente la cantidad de hematíes por mm c. (anemia o poliglobulia), o que aumente o disminuya la del plasma (plétora hídrica o deshidratación), tendremos cifras inferiores o superiores a las normales. Pero también puede suceder que la disminución en un sentido (por ejemplo, una disminución de rojos), se compense aparentemente con una disminución en el otro (por ejemplo, una deshidratación) y en tal caso el hematocrito nos podrá dar cifras normales, vale decir, una falsa normohidremia, como hemos tenido oportunidad de comprobar repetidas veces. Y caben también, en grado variable, todas las otras combinaciones posi-

CUADRO N° 2.—Volumen globular relativo (Hematocrito) en el lactante

Autores	1 a 2 meses		2 a 3 meses		3 a 4 meses		4 a 5 meses		5 a 6 meses		6 a 7 meses		7 a 8 meses		8 a 9 meses		9 a 10 meses		10 a 11 meses		11 a 12 meses		
	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	
Mugrage-Andresen	22	43	22	34	>	>	27	37							18	36							
Cornejo	6	32	12	34	>	>	19	35							5	35							
Brines	4	44			>	>	2	36															
Aldridge	—	42	—	39	>	>	—	37															
Phantoni-Sosa Gallardo	10	35	10	35	10	34	10	35	10	35	10	35	10	36	10	38	10	37	10	37	10	37	10
Del Carril-Larguía	—	—	—	37	—	35	—	36	—	35	—	36	—	37	—	38	—	—	—	—	—	—	—

CUADRO N° 3.—Diámetro corpuscular medio en el lactante

Autores	1 a 2 meses		2 a 3 meses		3 a 4 meses		4 a 5 meses		5 a 6 meses		6 a 7 meses		7 a 8 meses		8 a 9 meses		9 a 10 meses		10 a 11 meses		11 a 12 meses	
	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.	Casos	H.
Saragea	7.7	—	—	—	—	—	—	—	7.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Heizen-Scholler	<								7.5													
Modica	7.6	7.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Andersen-Ortman	7 a 8	7 a 8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Faxen (125 casos)	7.7	7.4	7.2	7.3	7.3	7.3	7.2	7.2	7.1	7.1	7.3	7.1	7.3	7.1	7.1	7.0	7.1	7.0	7.1	7.1	7.2	7.2
Andresen-Mugrage	<								7.2													
Hernberg (23 casos)	—	7.4	7.5	7.3	7.4	7.4	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1	7.2	7.2	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1

bles. En estas circunstancias, sólo el recuento globular o la determinación de la volemia podría darnos datos que corrijan la falsa apreciación derivada del hematocrito.

Por ello, como hemos señalado en otra oportunidad⁵¹, los valores del hematocrito, de una real utilidad en la clínica, deben ser apoyados por otras determinaciones, entre las cuales, el recuento globular ocupa el primer término.

La masa globular no está sólo vinculada al número de eritrocitos, sino también a su tamaño, es decir, al volumen corpuscular medio, y a la técnica empleada, ya que el uso de anticoagulantes químicos produce una cierta retracción del coágulo. Por ello es necesario establecer en estos casos un coeficiente de corrección distinto para cada anticoagulante usado y para cada cantidad del mismo (Marenzi, Lida y Cairo⁴⁰; Marenzi y Lida³⁰). En cambio, el uso de anticoagulantes biológicos (heparina) no modifica el valor del hematocrito. Esto explica ciertas divergencias entre los autores respecto a los tenores normales del hematocrito (Naegeli⁵²).

Damos a continuación algunas cifras normales del hematocrito, encontradas por los investigadores en esta edad de la vida (cuadro N° 2):

La curva del volumen globular sigue, en general, la curva del eritrocito, ya que el factor primordial en aquélla es el número de glóbulos. Sin embargo, es dable observar, en los primeros días de la vida, una cierta desproporción entre el número de eritrocitos y el valor del hematocrito, en favor de este último, lo que depende del mayor tamaño del glóbulo rojo en esta época (macrocitosis del recién nacido).

A medida que transcurre el tiempo y el número de eritrocitos va descendiendo, desciende también el valor del hematocrito y esa desproporción inicial se normaliza en función de la disminución también progresiva del volumen del glóbulo. Cuando la curva de los eritrocitos, después del segundo al cuarto mes comienza a ascender hacia sus cifras normales, la del V. G. no lo sigue en forma paralela y aún permanece casi estacionaria con el mismo valor debido a que el volumen del eritrocito continúa todavía disminuyendo (Washburn⁷², Guest²⁶).

Llamamos la atención que de la lectura de los promedios de la hemoglobina, eritrocitos y volumen globular, surge el hecho que este último tiene una mayor estabilidad o constancia, en comparación con las oscilaciones que presentan aquéllos, circunstancia que significa una ventaja en el cotejo de los valores patológicos con las cifras normales.

VALORES GLOBULARES ABSOLUTOS

Poco numerosos son los trabajos extranjeros sobre los valores globulares absolutos en la infancia; y no sabemos que se hayan efectuado en nuestro país. Sin embargo, se conoce la importancia que estos valores tienen para determinar los distintos índice hematimétricos, que desde las

investigaciones de Wintrobe constituyen elementos de interés en el estudio de las anemias.

Diámetro corpuscular medio (D. C. M.).—Los escasos datos bibliográficos a este respecto están consignados en el cuadro N° 3:

Espesor corpuscular medio (E. C. M.).—En la búsqueda bibliográfica a nuestro alcance sólo hemos encontrado valores de E. C. M. en el lactante en el trabajo de Hernberg³¹ (1941), quien sin consignar el número de casos, da las siguientes cifras:

De 2 a 3 meses	2.0
De 3 a 4 meses	2.1
De 5 a 6 meses	1.9
De 7 a 8 meses	2.0
De 8 a 9 meses	1.9

Volumen corpuscular medio (V. C. M.).—En la primera infancia los valores del V. C. M. varían con la edad.

En el curso del primer año Musgrage y Andresen⁵⁰, demuestran que la curva del V. C. M. desciende rápidamente desde el recién nacido hasta el segundo o tercer mes, luego paulatinamente hasta el año, donde comienza a ascender lentamente para alcanzar las cifras del adulto. Las determinaciones en varones y mujeres no muestran diferencias significativas.

Guest, Brown y Wing²⁵ (1938), demuestran también un descenso paulatino hasta el sexto u octavo mes con un promedio de 73 micrones cúbicos, para mantenerse en el mismo nivel hasta cerca de los dos años y medio, en que comienza a ascender para alcanzar las cifras del adulto. Señala que los niños con valores menores de 60 micrones cúbicos, a veces tienen una anemia clínicamente reconocible, pero que a menudo no se sospecha su existencia porque los valores de rojos son normales o levemente descendidos. Es, pues, importante la investigación del V. C. M. porque es precisamente entre los 8 y los 27 meses la época crítica de la anemia microcítica. Estos valores mejoran con la terapéutica marcial.

HEMOGLOBINA

La tasa de hemoglobina en el recién nacido es alta, como acontece con los eritrocitos, hecho confirmado por todos los investigadores: Boerner⁷, Mackay⁴⁴, Merritt y Davidson⁴⁸, Kato y Emery³², Mugrage y Andresen⁵⁰, Guest y colabor.²⁶, Faxen¹⁵, Andresen y Ortman³, Mitchell⁴⁹, etc.; y en nuestro país, por San Martín⁶³, Garrahan, Winocur y Gascon²⁰.

A partir del nacimiento, todos los autores aceptan que la tasa de hemoglobina empieza a descender, en forma rápida al principio y luego más lentamente.

La vinculación de la hemoglobina al metabolismo del hierro hace que en este período de la vida, en el cual la alimentación es durante muchos meses exclusivamente láctea y donde las condiciones de aereación y soleamiento son individualmente diversas, intervengan factores alimentarios y ambientales que puedan influir grandemente en la uniformidad de una serie determinada de sujetos.

Y si bien es cierto que tales factores ambientales y alimentarios también influyen directa o indirectamente (a través de la acción estimulante eritropoyética del mismo hierro) sobre la cifra de los rojos, no es menos exacto que la influencia de tales factores sobre la hemoglobina y los hematíes puede no ser igualmente intensa ni simultánea.

Lo cierto es que todos los autores llaman la atención sobre la falta de paralelismo entre las curvas de hemoglobina y de glóbulos rojos durante toda la primera infancia. En efecto, mientras la de rojos desciende paulatina y lentamente a partir de las primeras semanas de vida, la de hemoglobina presenta una caída brusca y profunda después de la segunda semana, para alcanzar su nivel más bajo del tercero al cuarto mes, ascender levemente al sexto mes y permanecer baja durante todo el resto de los dos primeros años (Kato y Emery ³²).

Clínicamente, la característica más interesante e importante de la curva de hemoglobina en la primera infancia es el hecho que después del cuarto mes se mantiene un estado fisiológico de deficiencia hemoglobínica que persiste durante todo el primero y segundo año de vida.

Los valores bajos de hemoglobina encontrados durante la primera mitad del primer año y durante todo el segundo año de vida, por lo tanto, pueden ser considerados un fenómeno normal del cuadro hemático del lactante y no es desacertada su designación como "anemia fisiológica del lactante" (Kato y Emery)

Williamson ⁷³ y Elvehjem y colab. ¹³ demostraron que en la infancia el *sexo* no influye en la tasa de hemoglobina. Mugrage y Andresen ⁵⁰ también afirman que las diferencias de los valores de hemoglobina en los varones y mujeres no pueden considerarse especialmente significativas, por lo menos en la infancia.

La influencia de la *alimentación* merece ser ampliamente estudiada. Merritt y Davidson ⁴⁸ y Mugrage y Andresen ⁵⁰ no han dividido sus series a este respecto porque los lactantes a pecho constituían un número muy reducido dentro de sus poblaciones. La enorme mayoría de esos niños eran alimentados artificialmente. En los pocos casos con alimentación natural el tipo de alimentación no pareció tener importancia. Los de los últimos autores recibían desde los dos meses jugo de naranja y desde los seis meses cereales y vegetales.

Kato y Emery ³², Elvehjem y colabor. ¹³, Guest, Brown y Wing ²⁵, nada dicen al respecto.

Drucker ¹², según Merritt y Davidson, no encontró diferencias entre los dos grupos.

Mackay³⁷ es quien trata mejor de puntualizar el tema. Basándose en un material numeroso, forma dos series distintas según el tipo de alimentación, que anotamos a continuación. Debemos hacer notar que reproducimos los datos corregidos por la misma autora, en la publicación de 1933; y que para facilitar la comparación con las cifras de otros trabajos, hemos reducido a gramos por ciento de hemoglobina las cifras originales en porcentaje de hemoglobina, calculando como lo hacen Merritt y Davidson que 13,8 g de hemoglobina corresponden al 100 %.

Edad	Alimentación natural		Alimentación artificial	
	Nº de casos	Hb. en g. o/o	Nº de casos	Hb. en g. o/o
1-2 meses	120	11.5	42	11.0
2-3 meses	123	10.0	99	9.6
3-4 meses	103	10.3	111	9.9
4-5 meses	92	11.0	114	10.2
5-6 meses	86	11.0	116	10.5
6-7 meses	67	10.7	113	10.3
7-8 meses	61	10.5	115	10.1
8-9 meses	65	10.2	100	10.1
9-10 meses	60	10.3	85	10.0
10-11 meses	59	10.0	74	9.7
11-12 meses	55	10.0	66	9.7

Como se ve por el cuadro, los valores en los alimentados naturalmente siempre son más altos, con diferencias entre 0.1 a 0.8 g % de Hb., aunque tales diferencias son aparentemente de poca importancia. Llama la atención que la autora logre reunir todavía en el segundo semestre, tan gran número de niños alimentados a pecho; suponemos que clasifica como tales a aquellos niños que aun toman algo de pecho, además de la alimentación suplementaria correspondiente a la edad.

Elvehjem y colaboradores¹³, aunque no establecen distintas series con los alimentados artificialmente y con los alimentados a pecho, porque el escaso número de éstos no les permite tal separación, proporcionan, sin embargo, datos de interés sobre la relación de la alimentación con el contenido hemoglobínico de la sangre, seleccionando un "grupo especial" de lactantes, que fueron alimentados suplementariamente, al mes con jugo de naranja, a los 3 meses con yema de huevo, a los 4 meses con cereales y a los 6 meses con vegetales. Durante los primeros seis meses de vida, aunque los valores de hemoglobina de estos niños son ligeramente superiores a los del grupo general, no hay, sin embargo, una diferencia significativa. Después de los seis meses, aquéllos tienden a elevarse en una época más precoz que los del grupo general. Esto podía preverse desde el momento que la dieta especial proporciona cierta cantidad de hierro. Pero lo curioso es que aun con esa dieta rica en hierro, la cantidad de hemoglobina continúa baja, y aún desciende hacia el final del primer año (hasta 12 g según las determinaciones de estos autores) y sólo empieza a repuntar en el curso del segundo año. Estos resultados

demuestran que, independientemente de la alimentación, el contenido hemoglobínico de la sangre del lactante normal, sometido a una dieta considerada suficiente bajo todos sus aspectos, es siempre inferior en unos 3 g a los valores del adulto.

En cambio, la administración de *hierro* medicamentoso tiene una influencia neta, como lo demostró Mackay. Lo mismo observó Bloxson en un grupo de 57 lactantes dando Fe y Cu y obteniendo valores superiores en un 5 a 15 % sobre los niños controles.

Todavía son necesarias mayor número de investigaciones para determinar si los valores de hemoglobina en la infancia son una condición natural y fisiológica de esa edad y dependen de una cierta carencia de algunos de los elementos que intervienen en la eritropoyesis.

CONTENIDO HEMOGLOBINICO DE LOS HEMATIES

Desde los estudios de Wintrobe en 1929⁷⁸ se asigna valor en hematología a la determinación de la cantidad absoluta de hemoglobina que contienen los eritrocitos. Como se comprende, tales cifras proporcionan datos más exactos sobre la relación entre el contenido y el contenido de los glóbulos rojos de la sangre, lo que tiene su importancia en el estudio de las anemias.

Tales mediciones son necesariamente indirectas y se obtienen de los tres datos fundamentales del recuento de rojos, de la cantidad de hemoglobina (hemoglobinómetro) y del volumen globular relativo (hematocrito).

El *Coefficiente Hemoglobínico Corpuscular Medio (C. H. C. M.)* es la cantidad de hemoglobina en peso que posee cada hematíe y se expresa en micro-microgramos. Se calcula dividiendo la cantidad de hemoglobina en gramos, traducida a micro-microgramos por el número de glóbulos rojos en la unidad de volumen. *Normalmente*, en el *adulto*, el C. H. C. M. es de 29 *micro-microgramos*.

La *Concentración Hemoglobínica Corpuscular Media (C. H.)* indica en cifras "absolutas" el porcentaje de hemoglobina contenida en un determinado volumen de glóbulos rojos. Se expresa en gramos de hemoglobina por cada 100 cm³ de hematíes (Etcheverry¹⁴). *Normalmente* hay en el *adulto*, de 32 a 38 g de Hb %.

De acuerdo a los datos de Murgage y Andresen⁴⁹ (1936), el valor más alto de C. H. C. M se encuentra en el recién nacido: $35,1 \pm 0,26$ micro-microgramos. El menor promedio se alcanza entre los 8 y los 12 meses: $27,5 \pm 0,35$ micro-microgramos. En el curso del primer año las cifras van descendiendo gradualmente: 34,0 (de 3 días a 2 meses), 28 (2 a 4 meses), 29,0 (4 a 8 meses). Esto parece indicar, en opinión de los autores que el paralelismo inicial entre el contenido de Hb y el número de rojos se desvanece, puesto que el aumento de los rojos que

CUADRO N° 5.—Coeficiente hemoglobínico corpuscular medio

Autores	1 a 2 meses	2 a 3 meses	3 a 4 meses	4 a 5 meses	5 a 6 meses	6 a 7 meses	7 a 8 meses	8 a 9 meses	9 a 10 meses	10 a 11 meses	11 a 12 meses
	C.H.C.M. Casos	C.H.C.M. Casos	C.H.C.M. Casos	C.H.C.M. Casos	C.H.C.M. Casos	C.H.C.M. Casos	C.H.C.M. Casos	C.H.C.M. Casos	C.H.C.M. Casos	C.H.C.M. Casos	C.H.C.M. Casos
Mugrage-Andresen	22 28.5 D.S. 2.05	>	>	<	27 29.0 D.S. 1.74	>	>	<	18 27.5 D.S. 2.08	>	>
Guest-Brown-Wing	88 32	>	<	102 27.1	>	>	<	<	>	153 23.0	>
Cornejo	6 34	12 32	>	19 31	>	>	>	5 29	>	>	>

CUADRO N° 6.—Concentración de hemoglobina %

Autores	1 a 2 meses	2 a 3 meses	3 a 4 meses	4 a 5 meses	5 a 6 meses	6 a 7 meses	7 a 8 meses	8 a 9 meses	9 a 10 meses	10 a 11 meses	11 a 12 meses
	C.H. Casos	C.H. Casos	C.H. Casos	C.H. Casos	C.H. Casos	C.H. Casos	C.H. Casos	C.H. Casos	C.H. Casos	C.H. Casos	C.H. Casos
Mugrage-Andresen	22 33.8 D.S. 0.94	22 32.5 D.S. 1.23	>	<	27 32.8 D.S. 0.99	>	>	<	18 32.0 D.S. 1.05	>	>
Guest-Brown-Wing	88 34.8	>	<	102 33.7	>	>	<	<	>	153 31.9	>
Cornejo	6 37	12 34	>	19 33	>	>	>	<	5 34	>	>

sigue es más rápido que el aumento del contenido de Hb, lo que determina un descenso temporario en el contenido hemoglobínico de las células. El nivel del adulto se alcanza a los 7 años.

Las cifras de C. H. en cambio, según los coeficientes de variación y según los diagramas de distribución acusan valores notablemente constantes. Los promedios de todos los grupos de lactantes en el primer año, clasificados según su edad oscilan entre 32.0 y 33.8 g de Hb. por 100 cm³ de sangre (cuadro N° 6). En el período entre el nacimiento y la edad de 2 meses, cuando los valores para la hemoglobina y el V. G. R. exhiben un amplio margen de fluctuación del promedio, la C. H. no muestra mayores variaciones que en otros grupos de edades. El promedio más bajo, $32 \pm 0,17$ g %, se encuentra entre los 8 y 12 meses. Aunque este valor es algo menor que el promedio de $34,2 \pm 0,12$ g % para los hombres de sus series y que el de $33,4 \pm 0,11$ g % para las mujeres, sin embargo, la mayoría de las cifras individuales caen dentro de los límites de las de los adultos; mientras que en los mismos grupos de edades los valores de Hb. y de V. G. R. son claramente inferiores a los de los adultos.

Guest y colabor.²⁵ (1938), encuentran en 34 muestras de sangre del cordón una C. H. de 33.3 g por 100 cm³ de glóbulos, distribuyéndose los valores individuales entre 29.0 y 35.1 g %. Del segundo al décimo día de vida aumenta el promedio a 34.5 g %.

Más adelante los valores tienden a ascender hasta el tercer mes con un promedio de 34.8 g %, con valores individuales variando entre 31 y 37.9 g % (88 muestras). Después, los valores tienden a disminuir a un promedio de 33.7 g % entre el tercero y séptimo mes (102 muestras), 31.9 g % entre los 9 y 12 meses (153 muestras). A partir de esta época las cifras se elevan paulatinamente para alcanzar a los 4 años, 34.1 g % de promedio.

El C. H. C. M. forma una curva semejante en su forma aunque no superponible cronológicamente. En el recién nacido el promedio de 34 muestras es de 37,5 micro-microgramos; de 1 a 10 días, 36,7; de 1 a 3 meses, 32,0; de 3 a 7 meses, 27,1; de 9 a 12 meses, 23,0. Entre los 11 y 16 meses obtienen las cifras más bajas; 22,9. Luego ascienden lentamente para alcanzar a los cuatro años la cifra de 27,4 micro-microgramos.

BIBLIOGRAFIA CITADA SOBRE HEMATIMETRIA

1. Akerren, Y.—Some Remarks on Physiologic Red Blood Picture during First year of Life. "Act. Ped.", 1939:26:502.
2. Allmelling, A.—Die Gewichtszunahme von Neugeborenen infolge postnataler Transfusion. "Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.", 1930:98:103 y "Zentralb. f. Geburtsh. u. Gynäk.", 1930:54:850.
3. Andersen, B. y Ortman, G.—On the Number of Erythrocytes and the Content of hemoglobin in the Blood of New Born Children. "Acta Méd. Escandinava", 1937:93 (fascículos IV y V):410.
4. Appleton, V. B.—Determination of Hemoglobin during Infancy by the Palmer-van Slyke Methods. "J. Biol. Chem.", 1918:34:369.
5. Aitkin, F. S.—Obst. & Gyn. Brit. Emp. 1902:1:414 (cit. p. Lippmann).

6. Bakwin, H. y Rivkin, H.—The Estimation of the Volume of Blood in Normal Infants and in Infants With Severe Malnutrition. "Am. J. D. Ch.", 1924:27:340.
7. Boerner, R.—Das Blut des Neugeborenen. "Arch. f. d. ges. Physiol.", 1928:220:716.
8. Budin, P.—A quel moment doit-on pratiquer la ligature du cordon ombilical? "Comptes-rendus de la Soc. de Biol.", 1876 y "Progres Medicale", 1875:3:750 y 765 (cit. por Frischkorn y por Porak).
9. Bunge, G.—Ueber die Aufnahme des Eisens in der Organismus des Säuglings. "Zschr. physiol. Chem.", 1888-89:13:390; 1891-92:16:173; 1892:17:78.
10. Chuinard, E. G.; Osgood, E. E. y Ellis, D. M.—Hematologic Standard for Healthy Newborn Infants. "Am. J. D. Ch.", 1941:62:1188.
11. De Marsh, Q. B.; Alt, H. L.; Windle, W. F. y Hillis, D. S.—The effect of Depriving the Infant of its Placental Blood on the Blood Picture During the First Week of Life. "J. A. M. A.", 1941:116:2568.
12. Drucker, P.—Investigation on the Normal Values for the Hemoglobin and Cell Volume in the Small Child. "Acta Paediatr.", 1923:3:1.
13. Elvehjen, C. A.; Peterson, W. H. y Mendenhall, D. R.—Hemoglobin Content of Blood of Infants. "Am. J. D. Ch.", 1933:46:105.
14. Etcheverry, M. A.—Atlas de Hematología Comentado. Edic. especial de "El Día Méd.", (Bs. Aires), 1939.
15. Faxen, N.—The Red Blood Picture in Healthy Infants. "Acta Pediat.", 1937:19: Supl. I:1.
16. Foord, A. G.—Blood Counts with Oxalated Blood Compared with Ordinary Counts. "J. Lab. & Clin. Med.", 1922:8:343.
17. Forkner, C. E.—Studies on the Living Blood Cells of the Newborn. "Bull. J. Hopkins Hops.", 1929:45:75.
18. Frischkorn, H. B. y Rucker, M. P.—The Relation of the Time of Ligation of the Cord to the Red Blood Count of the Infant. "Am. J. Gyn. & Obst.", 1939:38:592.
19. Gamma, C.—La fórmula eritrocitométrica nello studio delle malattie del sangue. "Minerva Méd.", 1935:5:757.
20. Garrahan, J. P.; Winocur, P. y Gascón, A.—Contribución al estudio de la sangre del recién nacido. Curvas de hemoglobina y de eritrocitos. "Arch. Arg. de Ped.", 1934:19:199.
21. Garrahan, J. P.; Winocur, P. y Gascón, A.—Ictericia simple del recién nacido. "Arch. Arg. de Ped.", 1934:20:433.
22. Glogner, M.—Blutuntersuchungen in den Tropen. "Virchow's Arch. f. Path. Anat.", 1892:128:161 (cit. por Wintrobe (77)).
23. Goodall, J. R.; Anderson, F. O.; Altimas, G. P. y Mc Phail, F. L.—An Inexhaustible Source of Blood for Transfusion and its Preservation. "Surg. Gyn. Obst.", 1938:66:176.
24. Grodberg, B. C. y Carey, E. L.—Study of 75 Transfusions with Placental Blood. "New Engl. M. J.", 1938:219:478.
25. Guest, G. M.; Brown, E. W. y Wing, M.—Erythrocytes and Hemoglobin of the Blood in Infancy and in Childhood. "Am. J. D. Ch.", 1938:56:529.
26. Guest, G. M. y Brown, E. W.—Erythrocytes and Hemoglobin of the Blood in Infancy and in Childhood. I Size and Hemoglobin Content in Nutritional Anemia. "Am. J. D. Ch.", 1936:52:616.
27. Haden R. L. y Neff, F. C.—The Volumen Index and Color index of the Red. Blood Corpuscles in the New Born Period. "Am. J. D. Ch.", 1924:28:458.
28. Hazelhorst, G.—"Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynak.", 1929:96:487. (cit. p. Frischkorn).
29. Hayem, G.—Des caracteres anatomiques du sang chez les nouveau-nés. "Compt. Rend. Acad. de Sc.", 1877, pág. 84 (cit. por Wintrobe) y "Compt. Rend. Congr. Period. Internat. des Sc. Med.", 1878, pág. 210 (cit. por Porak).
30. Helot.—Etude de physiologie experimentale sur la ligature du cordon. Union Med. de la Seine-inf. 1877:16:193, (cit. por Porak).
31. Hernberg, C. A.—Tamaño y forma de los glóbulos rojos en el hombre en diversas edades y en condiciones fisiológicas. "Acta Méd. Scandinava", 1941:122: Suplemento.
32. Kato, K. y Emery, O. K.—Hemoglobin content of the Blood in Infancy. "Folia Haematologica", 1933:49:106.
33. Kolinoft, I. A.—Ueber den Eisengehalt im Blute der Säuglinge. "Jahrb. f. Kindersh.", 1931:132:180.
34. Kranogorski, N.—Ueber die Ausnutzung des Eisens bei Säuglings. "Jahrb. f. Kindersh.", 1916:64:651.

35. Lucas, W. P.; Dearing, B. F.; Hoobler, H.; Cox, A. y Jones, M. R.—Blood Studies in the Newborn. "Am. J. D. Ch.", 1921:22:525.
36. Lucas, W. P. y Washburn, A. H.—Diseases of the Blood and Blood-Building Organs, in Clinical Pediatrics, New York, Appleton & Co., 1926, vol. 11:38.
37. Mackay, H. M. M.—Nutritional Anemia in Infancy, with Special Reference to Iron Deficiency. Med. Research Council, London, 1931. "Arch. Dis. of Childh.", 1933:8:221 (res. en "Nourrisson", 1934:22:321).
38. Malassez, M. L.—Sur la Mensuration des Globules Sanguins, Regle Globulometrique. "Compt. Rend. de la Soc. Biol.", 1899:41:2.
39. Marenzi, A. D. y Lida, E.—Estudios sobre el volumen eritrocítico. II. Influencia de la concentración del anticoagulante. "Rev. Soc. Arg. Biol.", 1939:15:220.
40. Marenzi, A. D.; Lida, E. y Cairo, Z. G.—Estudios sobre el volumen eritrocítico. I. Actividad de los anticoagulantes más usuales. "Rev. Soc. Arg. Biol.", 1939:15:173.
41. Maurel, E.—Hematimetrie Normale et Pathologique des Pays Chauds. "Arch. de Med. Nac.", 1884:42:341, [cit. por Wintrobe (77)].
42. Mayers, L. H.—The Erythrocyte Curve at Various Ages and Its Relationship to the Hemoglobin Curve. "Arch. Int. Med.", 1922:20:478.
43. McCarthy, E. F. and van Slyke, E. D.—Diurnal Variations of Hemoglobin in the Blood of Normal Men. "J. Biol. Chem.", 1939:128:567.
44. M'Cay, D.—"Indian Med. Gazette", 1907:42:321. (cit. por Wintrobe).
45. Menchaca, F.; Caggiano, E.; Martínez Zuviña, E. y De Palma, E.—Ligadura del cordón umbilical y hematología del recién nacido. "Arch. Arg. Ped.", 1942:18:52.
46. Mendilaharsu, J.; Ugarte, F. y Larraburu, R.—Contribución al estudio de la sangre en el lactante normal. "Sem. Méd.", (Bs. Aires), 1938:753.
47. Merritt, K. K. y Davidson, L. T.—The Blood During the First Year of Life. "Am. J. D. Ch.", 1933:46:990.
48. Mitchell, J. McK.—Relationship of Jaundice and Weight to Blood Values in the Newborn Infant. "Am. J. D. Ch.", 1929:38:518.
49. Mugrage, E. R. y Andresen, M. I.—Values for Red Blood Cells of Average Infants and Children. "Am. J. D. Ch.", 1936:51:775.
50. Murtagh, J. J.; Martínez Castro Videla, C. E.; Ferro, R. y Ferro, H.—Valor del volumen globular en la deshidratación del lactante. "Bol. del Instituto de Maternidad" (Bs. Aires), 1944:13:68. y "Arch. Arg. de Ped.", 1944:22:484.
51. Naegeli, O.—Tratado de hematología clínica. Ed. Labor, Bs. Aires, 1934.
52. Orias, O.—Cantidad de hemoglobina en sangre humana en la República Argentina. Tesis de Bs. Aires, 1930.
53. Osgood, E. E.—Normal Hematologic Standards. "Arch. Int. Med.", 1935:56:847.
54. Parisi, J. M.—Hemoglobina y posible carencia de hierro en las mujeres de Buenos Aires. "Rev. Med. Quir. de Pat. Femenina", 1938:11:1.
55. Paxton, W. T. W.—The Red Corpuscles in Acidosis and Alkalosis. "Arch. Dis. of Child.", 1935:10:115.
56. Phillips, B. I.—Comunicación personal; citado por Chuinard (10).
57. Silnge Mora.—Publicaciones del Centro de Inv. Tisiológicas. Bs. Aires, 1942. Tomo IV.
58. Porak, Ch.—Considerations sur l'ictère des nouveau-nées et sur le moment où il faut pratiquer la ligature du cordon ombilicale. "Ann. de Gynec.", 1878:10:189, 291 y 363.
59. Quevedo, E.; Echenique, E.; Undurraga, O. y Meneghello, J.—Hemograma en el recién nacido y lactante normales. "Rev. Chilena de Ped.", 1945:16:122.
60. Riva, A.—La fórmula eritrométrica en la edad infantil. "Pediatria", 1931:39:351.
61. Rosebloom, D.—Platelet and Blood Cells Count in Newborn During First Two Days of Life. "Prec. Soc. Exper. Biol. y Med.", 1935:32:906.
62. San Martín, A. de.—Determinación de la hemoglobina, hierro, glóbulos rojos y volumen globular en el recién nacido normal y prematuro, dentro de las 24 horas. "Arch. Arg. de Ped.", 1938:9 (tomo 2):63.
63. Saragea, T.—El diámetro de los hematies del hombre en las diferentes edades de la vida. "Comptes Rend. de la Soc. Biol.", 1922:74:312.
64. Schiff, E.—Ueber das quantitative Verhalten der Blutkörperchen und des Hämoglobins bei Neugeborenen Kindern und Säuglingen unter normalen unter pathologischen Verhältnissen. "Zeitsch. f. Kinderh.", 1890:11:17.
65. Schiff, E.—"Jahrb. f. Kinderh.", 1892:34:159.
66. Schiff, E.—Neuer Beiträge zue Hemoglobine der Neugeborenen. "Jahrb. f. Kinderh.", 1901:54:172.

67. Schuckling, A.—"Berl. Klin. Wchnshr.", 1877:14:5 y 18 (cit. p. Frischkorn y por Porak). Zur Physiologie der Nachgeburtperiode Untersuchungen, etc.
68. Short, J. J.—Diurnal Variations in Concentration of Red Blood Cells and Hemoglobine. "J. Lab. & Clin. Med.", 1935:20:708.
69. Smith, C.—Daily Erythrocyte Count in Menstrual and Intermenstrual Periods. "Am. J. Physiol.", 1936:114:452.
70. Smith, C. A.—The Physiology of the Newborn Infant.
71. Smith, C. K.—A Method for Determining the Sedimentation Rate and Red Cell Volumen in Infants and Children with the use of Capillary Blood. "Am. J. M. S.", 1936:192:73.
72. Varela, M.—Lecciones de hematología, 4ª adic. 1 volumen Bs. Aires, 1938.
73. Washburn, A. H.—Blood Cells in Healty Young Infants. "Am. J. D. Ch.", 1941:62:530.
74. Williamson, C. S.—Influence of Age and Sex on Hemoglobine. "Arch. Int. Med.", 1916:18:505.
75. Wilson, E. E.; Windle, W. F. y Alt, H. L.—Deprivation of Placental Blood as a Cause of Iron Deficiency in Infants. "Am. J. D. Ch.", 1941:62:320.
76. Windle, W. F.—Development of the Blood and Changes in the Blood Picture at Birth. "J. of Ped.", 1941:18:538.
77. Winocur, P.—Curva de hemoglobina y de glóbulos rojos en la primera infancia. "Prensa Médica Argent.", 1940:27:1110.
78. Wintrobe, M. M.—Eritocytes in Man. "Medicine", 1930:9:195.
79. Wintrobe, M. M.—Blood in Normal Men and Women. "Bull. J. Hopkins Hops.", 1933:53:118.
80. Wintrobe, M. M.—Clinical Hematology. 1 tomo, Filadelfia, 1942.
81. Zibordi.—Die Klinisch Hematologie des Kinderalters. 1 tomo, Leipzig, 1929. Ematología infantil normale e patologica. 1 tomo, Milán, 1925.

CAP. 2º—PROTIDEMIA

Dado que la finalidad de nuestro trabajo ha sido, en primer término, obtener cifras normales para el estudio de los trastornos agudos del lactante, nos ha preocupado únicamente la determinación de las *proteínas totales*, y es a ellas a las que nos referimos exclusivamente.

Métodos de dosaje de proteínas.—Es bien sabido que la determinación puede efectuarse por diferentes técnicas, que difieren en exactitud, facilidad de ejecución, y en la cantidad de sangre necesaria para su realización.

Estas dos últimas condiciones tienen considerable importancia cuando se trata de lactantes a los que haya que efectuar análisis a repetición y a breves intervalos, lo que hace necesario utilizar una técnica fácil y en lo posible microanalítica.

El método más exacto de determinación de las proteínas es sin duda el gravimétrico (de pesadas directas), a condición de realizarlo con toda rigurosidad (previa extracción de las grasas y sales con extractor Soxhlet o de Kumagawa-Suto).

Le siguen en importancia el Kjeldahl y el micro-Kjeldahl. El método refractométrico ofrece menos garantías porque en las sangres patológicas puede dar valores aumentados por la existencia de otras condiciones eventuales (hiperlipemia, por ejemplo).

Desde hace poco tiempo ha adquirido gran boga el "método de la caída de la gota" (densidad) de Barbour y Hamilton, que está siendo

empleado en forma casi exclusiva por los autores unidenses por su exactitud, su rapidez y la gran ventaja de requerir para su ejecución una cantidad mínima de sangre. De ahí que su incorporación a las técnicas de laboratorio en clínica pediátrica se haya efectuado prestamente. En Córdoba, Piantoni y Sosa Gallardo²⁶ han publicado en 1942 observaciones muy completas de su aplicación al estudio de lactantes normales que nosotros confirmamos en 1944²².

Protidemia normal en el lactante.—La cifra normal de protidemia total en el adulto oscila alrededor de 75 g por mil.

Como se aprecia en el cuadro N° 7, las cifras en el lactante son muy inferiores a las del adulto.

CUADRO N° 7.—Protidemia en la primera infancia por mil.

Autores	De 0 a 5 meses			De 5 meses a 2 años *			Método
	N° de casos	P.A.	Mn.-Mx.	N° de casos	P.A.	Mn.-Mx.	
Darrow-Carey	20	55	46 - 69	14	63	59 - 69	Micro-Kjeldahl
Utheim	17	59	54 - 63	17	65	50 - 78	Refractométrico
Dodd y Minot	16	55	41 - 67	34	62	52 - 72	Micro-Kjeldahl
Bakwin	41	58	48 - 64	—	—	—	Refractométrico
Rennie	—	—	—	22	71	60 - 80	Kjeldahl
Bridge y col.	22	55	46 - 67	44	63	51 - 74	Refractomét. y grav.
Piantoni-Sosa G. . . .	64	57	45 - 65	90*	67	52 - 77	Barbour-Hamilton
Del Carril - Larguía . .	—	—	—	22	62	59 - 65	Micro-Kjeldahl
Muñoz Puglisevich . .	—	—	—	10	56	51 - 62	Wu-Lung modifíc.

* Hasta 12 meses.

Aldridge	150	casos de 0 a 24 meses. P. A.: 63 g. ‰. Mn. - Mx. 47.7 a 79.1 g ‰.				
Chickmans-Finch-Tonks	180	casos. Hasta los 14 días: 40 a 70 g ‰. De 2 a 10 semanas: 47 a 74 g ‰. De 10 a 40 semanas: 60 a 74 g ‰.				

BIBLIOGRAFIA CITADA SOBRE PROTIDEMIA

1. Aldrich, A. G. V.—Modificaciones de la sangre producidas por la deshidratación en el lactante. "Arch. of Dis. of Childhood," 1941:16:81.
2. Bakwin, H.—Dehydration in New-borns. "Am. J. D. of Ch.," 1922:24:497.
3. Barone.—(Cit. por Gorodner).
4. Bloomfield.—(Cit. por Gorodner).
5. Bridge, E. M.; Cohen, M. I. y McNair Scott, T. F.—La concentración de las proteínas séricas como guía del tratamiento de la deshidratación en los estados diarreicos. "J. of Ped.," 1941:18:709 (Res. en "Arch. Arg. de Ped.," 1942:18:412).
6. Bruchman, F. S.; D'Esopo y Peters, J.—The Plasma Proteins in Relation to Blood Hydration. "J. Cl. Inv.," 1930:8:577.
7. Cataliotti.—(Cit. por Gorodner).
8. Corona, T. L.—Tratado de química normal y patológica de la sangre. 1 tomo, 3ª edic., 1942. Edic. Ercilia, Santiago de Chile.
9. Darrow, D. C. y Cary, M. J.—La seroalbúmina y seroglobulina del lactante normal. "J. of Ped.," 1933:3:573.
10. Del Carril, M. J. y Larguía, A.—Deshidratación en Pediatría. 1 tomo, 2ª edic., 1945. Ed. El Ateneo, Bs. Aires.
11. Dodd, K. y Minot, A. S.—The Occurrence of Moderately Reduced Serum Albumin in 500 Children in a Southern Clinic. "J. of Ped.," 1936:8:452.

12. *Grantelet*.—(Cit. por Gorodner).
13. *Gorodner, A.*—La protidemia: su valor clínico. 1 tomo, 1942. Ed. Hachette, Bs. Aires.
14. *Holt, L. E. y Fales, H. L.*—The Food Requirement for Children. II Protein Requirement. "Am. J. D. Ch.", 1921:22:371.
15. *Hickmans, E. M.; Finch, E. y Tonks, E.*—Valores de protidemia en lactantes. "Arch. Dis. of Childhood", 1943:18:96.
16. *Gyorgy, P.*—En Pfaundler y Schlossmann. Trat. Enc. de Enf. de la Inf. Ed. españ. 1934. Ed. F. Seix, Barcelona. Tomo I, pág. 350.
17. *Houssay, B. A. y colab.*—Fisiología humana. 1 tomo, 1945. Ed. El Ateneo, Bs. Aires.
18. *Langlois*.—(Cit. por Gorodner).
19. *Madden, S. C. y Whipple, G. H.*—Plasma Proteins: Their Source, Production and Utilization. "Physiol. Rev.", 1940:20:194.
20. *Miura, H.*—The Tohoku J. of Experim. Med. 1935:30:16, 49 y 72 (Cit. por Gorodner).
21. *Muñoz Puglisevich, J.*—Seroproteínas en la distrofia y toxicosis. "Rev. Peruana de Ped.", 1942:1:1.
22. *Murtagh, J. J.; Martínez Castro Videla, C. E.; Ferro, R. y Ferro, H.*—Valor de la protidemia y del peso específico del plasma en la estimación de la deshidratación del lactante. "Bol. del Instituto de Maternidad" (Bs. Aires), 1944:13:83.
23. *Musser*.—(Cit. por Gorodner).
24. *Pelá, J.*—La Protidemia. "Arch. di Pat. e Cl. Med.", 1938, pág. 18. (Cit. por Gorodner).
25. *Peters, J. P. y Van Slyke, D. D.*—Quantitative Clinical Chemistry, 1 tomo. Baltimore, 1932.
26. *Piantoni, C. y Sosa Gallardo, J.*—Protidemia plasmática y relación glóbulo-plasma durante el primer año de vida. "Arch. Arg. de Ped.", 1942:18:438.
27. *Rennie*.—"Arch. of Dis. of Childhood", 1935:10:415.
28. *Rondoni, P.*—Compendio de bioquímica. 1 tomo, 4ª edic. castell. 1935. Edit. Labor. Bs. Aires.
29. *Salvesen, H. A.*—Variations on the Plasma Proteins in Norrenal Conditions. "Acta. Med. Scandinav.", 1929:72:113.
30. *Schneider y Widman*.—(Cit. por Gorodner).
31. *Utheim, J.* (de Cristianía).—A Study of the Blood and its Circulation in Normal Infants and in Infants Suffering from Chronic Nutritional Disturbances. "Am. J. D. of Ch.", 1920:20:366.
32. *Wright Samson*.—Applied Physiology, 1 tomo. 7ª edic. 1941. Ed. Oxford University Press, New York.

CAP. 3º—SERIE NITROGENADA

NITROGENO NO-PROTEICO (N.N.P.)

El *Nitrógeno Total* del suero o plasma corresponde a la suma del *Nitrógeno de las proteínas* y del *Nitrógeno No-proteico*. En el adulto el N. total es término medio 13 g por mil, correspondiendo al N. proteico el 98 % (12.70 a 12.80 g por mil). El 2 % restante lo constituye el N. no-proteico (200 a 300 miligramos por mil, término medio, 250 miligramos (Corona⁷)).

El Nitrógeno No-proteico comprende el *Nitrógeno de la urea* (60 %), y el *Nitrógeno residual* (N. de los aminoácidos, N. del amoníaco, N. de la creatina y creatinina, N. del ácido úrico, N. del indicano, etc., y el N. no determinado).

N. N. P. en el lactante normal.—En el recién nacido, los primeros

que se han ocupado de su investigación, según De Toni⁴², fueron Schultz y Pettibone³⁸, quienes encontraron en los primeros 12 días valores comprendidos entre 230 y 440 mg por mil de N. N. P.

CUADRO N° 8.—N. N. P. en el lactante

Autor	Método	Edad	N° de casos	Mn.	Mx.	T.M.
Noeggerath y Nitschke ²⁸ ..			200	400		
Meyer y Chaplin ⁸			278	394		
Wilcox y Little ⁴⁷		Hasta 24 m.	20	260	321	
Schloss ³⁶			230	390		
Veeder y Johnston ⁴⁵ (1916)		Dos años	220	330		
Minsk y Sauer ²⁷ (1917) ..	Folin-Denis	Lactantes	16	200	300	
Feigl ¹² (1918)		Hasta 24 m.	20	200	350	
Schlutz ³⁷ (1920)	Folin-Denis	Lactantes	?	249	411	330
Stransky y Balint ⁴⁰ (1920)	Bang	2 meses	5	254	547	364
Goebel ¹⁷ (1923)	Bang	1-5 meses	6	200	350	280
Hoeffel y Moriarty ¹⁶ (1924)	Folin-Wu	1 y 2 años	20	150	414	266
Ciampi ³ (1924) Alim. nat.	Bang	1er. año	—	320	329	—
" Alim. mixta	Bang	1er. año	—	313	422	—
" Alim. artif.	Bang	1er. año	—	390	635	—
Piccioli ³² (1931)	Bang	1er. año	4	100	468	201
De Toni ⁴² (1933)	Kieldhal	2 a 24 m.	12	187	483	312
Comba y Jemma ⁴						400
Meyer y Nassau ²⁶ (1935) ..			250	400		
Del Carril y Largaía ⁹ (1943)			250	350		

A partir de los primeros días, las cifras van disminuyendo de acuerdo a las investigaciones antiguas de Schultz³⁷, Feigl¹², Sedwick y Ziegler³⁹, Stransky y Balint⁴⁰, etc. (Cuadro N° 8).

Los valores indicados por Ciampi en los alimentados artificialmente son ciertamente muy elevados, los más altos registrados en la literatura médica para el lactante normal; y hay que hacer notar que pocos años después, otras investigaciones efectuadas por Piccioli en el mismo laboratorio y con el mismo método, han dado valores mucho más bajos, lo que según De Toni exige nuevas investigaciones.

UREA

En condiciones normales en el adulto, en ayunas, la cantidad de urea en la sangre varía entre 0.20 y 0.40 g por mil. Durante el día se producen algunas variaciones que tienen relación con las comidas y que dependen de la calidad y cantidad de éstas.

Valores de urea y de N. de urea en el lactante normal.—Schloss³⁶. 30 lactantes. Urea: 0,10 a 0,32 g por mil. N de urea: 50 a 150 miligramos por mil.

Minsk y Sauer²⁷, 15 lactantes. N. de urea: 74 a 144 mg por mil. Término medio: 117 mg. Método de Marshall, modificado por Van-Slyke-Cullen.

Sauvage y Clogne³⁵. Urea: 0.32 g por mil de suero y 0.27 g por mil de sangre.

Delaharde, Hallez y Benoit¹⁰. Urea: 0.15 a 0.40 g por mil de suero. Combe y Levi⁵. Urea: 0,23 g por mil. Micrométodo.

Rohmer y colabor.³⁴. Al año: urea: 0.36 a 0.50 g por mil.

Ciampi³. Alimentación natural: Urea: 0,35 a 0,53 g por mil. N. ureico: 164 a 250 g por mil. Alimentación mixta: Urea: 0,42 a 0,64 g por mil. N. ureico: 200 a 303 mg por mil. Alimentación artificial: Urea: 0,83 a 1,35 g por mil. N. ureico: 390 a 635 g por mil.

Piccioli³². Alimentación artificial: Urea: 0,042 a 0,420 g por mil. N. ureico: 20 a 300 mg por mil.

Phelizot³¹. 10 lactantes. N. ureico: de 150 a 330 mg por mil, término medio, 260 mg por mil. Método de Ambard.

Noegerrath y Nitschke²⁸. Urea: 0.20 a 0.30 g por mil.

Meyer y Nassau²⁶. Urea: 0.25 a 0.43 g por mil. N. ureico, 120 a 200 mg por mil.

Masslov²⁵. Urea: 0.25 a 0.40 g por mil.

AMINOACIDOS

El suero sanguíneo de individuos normales en ayunas contiene de 50 a 60 miligramos de nitrógeno amínico por mil (Corona). En el plasma se han dado cifras parecidas (E. Kirk²⁰). En los glóbulos rojos se encuentran de 80 a 200 mg de nitrógeno amínico por mil. El glóbulo rojo sería, según London y Kotscheff²⁴, el encargado de la distribución de los aminoácidos, no sólo en la circulación portal, sino en la general.

Aminoacidemia en el lactante.—Las cifras de Goebel¹⁷, según De Toni⁴², son demasiado elevadas y en contradicción con las investigaciones ulteriores, para que puedan ser tenidas en cuenta; por otra parte, aquel autor no investigó directamente los aminoácidos, sino que empleó un cálculo indirecto de aplicación muy discutible.

Hoeffel y Moriarty¹⁸ dan para los dos primeros años un promedio de 56 miligramos por mil de N. amínico (Mn. 44, Mx. 69). Método colorimétrico de Folin, 20 casos.

Minsk y Sauer²⁷ en 4 casos: De 37 a 70 mg por mil. Método gasométrico de Van Slyke.

ACIDO URICO

En términos generales debe establecerse como normal en el adulto la cifra de 30 a 50 mg por mil de ácido úrico en el plasma.

Toda cifra superior a 50 mg por mil debe considerarse patológica (Giménez Díaz¹⁶).

Acido úrico en la sangre del lactante normal.—La alimentación espe-

cial en esta edad de la vida, con exclusión casi absoluta de purinas en su ingesta hace que las cifras normales sean algo menores a las del adulto.

Kengsbury y Sedgwick ¹⁹	16 a 39 mg por mil
Folin ¹³	34 mg por mil
Hoefel y Moriarty ¹⁸	31 mg por mil
Lesné, Harard y Langle ²³	35 mg por mil
Noeggerath y Nitschke ²⁸	20 a 40 mg por mil

Puede, pues, retenerse como normales los valores de Noeggerath y Nitschke: 20 a 40 miligramos por mil.

CREATINA Y CREATININA

En el adulto el contenido de la sangre en *creatina* es de 30 miligramos por mil (Beard, pág. 28). Cambia poco en el curso de las enfermedades y tiene escasa significación diagnóstica. Puede aumentar con la retención de N y en las miopatías.

La *creatinina* sanguínea es muy constante, alrededor de 10 a 15 miligramos por mil, de promedio. Ya se ha indicado que aumenta también en la retención nitrogenada y se considera de grave significación para el paciente arriba de 50 miligramos por mil: expresa entonces grave compromiso de la función renal.

Creatina y creatinina sanguíneas en el lactante:

Minsk y Sauer²⁷ (1917). Creatina + creatinina: 30 a 76 mg por mil.

Schultz³⁷ (1922). Creatinina: 12 a 20 mg por mil.

Wilcox y Little⁴⁷ (1923). Creatinina: 10 a 12 mg por mil. (tres determinaciones).

Hoefel y Moriarty¹⁸ (1924). Creatinina: 8,7 a 18 mg por mil.

T. M.: 11.7 mg. Método de Folin, 8 casos.

Lesné y colabor.²³ (1925). Creatinina: 17 mg por mil.

Masslov M. S.²⁵ (1934). Creatinina: 12 a 15 mg por mil.

Meyer y Nassau²⁶ (1935): Creatinina: 9 a 20 mg por mil.

BIBLIOGRAFIA CITADA SOBRE SERIE NITROGENADA

1. Beard, H. H.—Creatine and Creatinine Metabolism. 1 tomo, 1943. Ed. Chemical Publishing Co. Brookling, N. W.
2. Bollman, J. L.; Mann, F. C. y Magath, T. B.—Studies on the Physiology of the Liver. VIII. Effect of Total Removal of the Liver on the Formation of Urea. "Am. J. Physiol.", 1924:69:371. (Cit. por Houssay).
3. Ciampi, N.—Ricerche sur comportamiento del azoto totale, azoto ureico e azoto aminico nel sangue del lattante. "Riv. Clin. Ped.", 1928:26:666.
4. Comba y Jemma.—Trattato di Pediatria. 1 tomo, 1934. Edit. Vallardi.
5. Combe y Levi.—Cit. por Lesné y Binet.
6. Cornil L. y colab.—Les hipercreatinémies. "Presse Medicale", 1938:46:713.
7. Corona, T. L.—Trat. de química normal y patológica de la sangre. 1 tomo, 3ª edic., 1942. Ed. Ercilia, Santiago de Chile.

8. *Chapin, H. D. y Meyer, V. C.*—Chemical Examination of the Blood in Children. "Am. J. D. Ch.", 1919:555.
9. *Del Carril, M. J. y Largaia, A.*—Deshidratación en pediatría. 1 tomo, 2ª edic. 1945. Ed. El Ateneo, Bs. Aires.
10. *Delearde, Hallez, G. L. y Benoit.*—Cit. por Lesné y Binet.
11. *Deulofeu, V. y Marezi, A. D.*—Curso de química biológica. 1 tomo, 1937. Edit. El Ateneo, Bs. Aires.
12. *Feigl.*—"Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharmak.", 1918:83:168.
13. *Folin, O.*—"Physiol. Rev.", 1922:2:460.
14. *Fongi, E.*—Metabolismo. 1 tomo, 3ª edic. 1943. Ed. El Ateneo, Bs. Aires.
15. *Giaume, C.*—Sugli amino acidi del latte muliebri. "Riv. di Clin. Ped.", 1928:26:365.
16. *Giménez Díaz, C.*—Enfermedades de la nutrición. 1 tomo, 2ª edic. 1941. Edit. Científico Médica, Madrid.
17. *Goebel, F.*—Über die Aminosäurefraktion im Säuglingsharn. "Zeitschr. f. Kinderh.", 1923:34:94.
18. *Hoefel, G. N. y Moriaty, M. F.*—Amino-Acid Content of Blood in Infants and Children. "Am. J. D. Ch.", 1924:27:64.
20. *Kirk, E.*—Aminoácidos y metabolismo del amoníaco en las enfermedades del hígado. 1936, Copenhagen. (Cit. por Corona).
21. *Krebs, H. A. y Henseleit, K.*—Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. "Zeitsch. Physiol. Chem.", 1932:210:33.
22. *Lesné, E. y Binet, L.*—Physiologie Normale et Pathologique du Nourrisson. 1 tomo, 1921. Edit. Masson et Cie., París, pág. 16.
23. *Lesne, E.; Harard y Langle.*—"Rev. F. de Ped.", 1925.
24. *London, E. S. y Kotscheff, N.*—In welcher Form wird Nahrungseiwiss resorbiert? "Zeitschr. f. Physiol. Chem.", 1934:228, 235 (cit. por Houssay).
25. *Masslov, M. S.*—Particularités du biochemisme sanguin et du métabolisme dans les néphropathies infantiles. "Rev. Fr. Ped.", 1934:10:783.
26. *Meyer, F. y Nassau, E.*—Alimentación del niño de pecho. 1 tomo, Edic. castellana, 1935. Edit. Labor, Bs. Aires, pág. 72.
27. *Minsk, L. D. y Sauer, L. W.*—The N. N. P. of the Blood in Atrophic Infants. "Am. J. D. Ch.", 1917:13:397.
28. *Neoggerath, C. y Nitschke, A.*—En Pfaundler y Schlossmann. Trat. Enc. de Enfermedades de la Infancia, Edic. castell., 1934. Tomo IV, pág. 21. Edit. F. Seix, Barcelona.
29. *Peola, F.*—Los ácidos aminados en la sangre del lactante durante el período digestivo. La Pediatría, 1929:37:1021. (Res. en Nourrisson, 1932:20:14).
30. *Peters, J. P. y Van Slyke, D. D.*—Quantitative Clinical Chemistry. 1 tomo, 1932. Baltimore.
31. *Phelizot, G.*—Le chlore, l'urée, la réserve alcaline, dans les déshidrations du nourrisson. Déductions thérapeutiques. "Rev. Fr. Ped.", 1931:7:560.
32. *Piccioli, A.*—Búsqueda del contenido de azoe incoagulable en la sangre del niño. "Riv. Cl. Pediatr.", 1931:29:177.
33. *Re, P. M.*—Acidos aminados. 1 tomo, 1940. Edit. El Ateneo, Bs. Aires.
34. *Rohmer, P., Wilsdorf y Dreyfus.*—Valeur clinique de l'azotémie dans les troubles digestives du nourrisson. "Rev. Fr. Ped.", 1927:3:277.
35. *Sauvage y Clogne.*—Cit. por Lesné y Binet.
36. *Schloss, O. M.*—Intestinal Intoxication in Infants. "Am. J. D. Ch.", 1918:15:165.
37. *Schultz, F. W.*—Recientes estudios sobre N. sanguíneo en lactantes y niños. "Arch. of Ped.", 1920:37:445.
38. *Schultz, F. W. y Pettibone, C. J. V.*—N. N. P. en el recién nacido. "Am. J. D. Ch.", 1915:10:206.
39. *Sedgwick, J. P. y Ziegler, M. R.*—The Nitrogenous and Sugar Content of the Blood of the New-Born. "Am. J. D. Ch.", 1920:19:429.
40. *Stransky, E. y Balint, A.*—Die Nierenfunktion im Säuglingsalter. Die Stickstoffverteilung im Blute und Harn in Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderh.", 1920:93:350.
41. *Sveicar, J.* (De Bratislava, Checoslovaquia).—La digestión de la proteína de la leche en la infancia. II Congreso Pediátrico Internacional. Estocolmo, 1930. (Res. en "Am. J. D. Ch.", 1931:41:1254). Cit. por De Toni.
42. *Toni, J. De.*—La constitución química de la sangre del recién nacido y del lactante. "Arch. Ital. de Pediat. y Pueric.", 1933.
43. *Varela, M. E.*—Lecciones de hematología. 1 tomo, 4ª edic. 1938. Edit. El Ateneo, Bs. Aires.
44. *Van Slyke, D. D. y Meyer, G. M.*—The Fate of Protein Decomposition Products

- in the Body. "J. Biol. Chem.", 1912:12:399 y 1913-14:16: 121, 125, 187, 197, 213, 231 y 531.
45. *Veeder, B. S. y Johnston, M. R.*—The Creatine and Creatinine Content of the Blood of Children. "Am. J. D. Ch.", 1916:12:136.
46. *Viola, J.*—Trattato di semiotica. 1 tomo, 1933. Edit. Vallardi.
47. *Wilcox, H. B. y Little, J. D.*—Kidney Function in Acute Disease. "Am. J. D. Ch.", 1923:26:195.
48. *Wright Samson.*—Applied Physiology. 1 tomo, 1941. Edit. Oxford University Press. N. York.

CAP. 4º—EQUILIBRIO ACIDOBASICO

VARIACIONES FISIOLÓGICAS DEL E. A. B. EN EL LACTANTE

1º La influencia de la *edad* ha sido analizada en varios trabajos.

Empleando una misma técnica en ambas determinaciones (método colorimétrico de Cullen) Gyorgy, Kappes y Kruse¹³ (1926) encuentran que en el niño y especialmente en el lactante los valores normales del pH son más variables que en el adulto y en los niños mayores.

	P. A.	Valores extremos
En 30 lactantes y niños pequeños . . .	7.40	7.32 a 7.46
En 23 adultos y niños grandes	7.37	7.33 a 7.41

"Esta inconstancia relativamente mayor de la reacción sanguínea del lactante parece deberse a una mayor labilidad del E. A. B. en este período de la vida, posiblemente por cierta imperfección del mecanismo de regulación. A pesar de esta variabilidad, el promedio muestra un pH claramente más alcalino en el niño pequeño que en el adulto, vale decir, que en el lactante hay una alcalosis sólo reconocible comparándola con los valores del adulto y obteniendo los promedios de una serie numerosa de determinaciones" (Gyorgy, Kappes y Kruse). (Nos parece más exacto decir que hay una "tendencia a la alcalosis").

Scheer (1930), utilizando el potenciómetro, encuentra en 10 adultos sanos un P. A. de 7.38 (de 7.24 a 7.58), en 4 niños grandes un promedio de 7.32 (de 7.24 a 7.40), y en 13 lactantes sanos entre 4 y 24 meses un promedio de 7.24 con límites de 7.21 a 7.30. Estas cifras, como se ve, contradicen las de Gyorgy y colabor. no sólo en lo que se refiere a la dispersión de valores que aparecería más intensa en los adultos, sino en la tendencia franca a la acidosis de los lactantes. Las diferencias no pueden ser imputables a diferencia de técnica, puesto que Cullen, Myers-Schmitz, Booher, etc., citados por Gyorgy, han demostrado que las diferencias entre los métodos colorimétrico y potenciométrico son mínimas (0.02). Scheer no indica la alimentación de sus casos.

2º Gyorgy y colabor. señalaron la importancia del *llanto* y del *grito* en los lactantes, ya que la hiperventilación pulmonar así desencadenada hace descender el CO² del plasma, elevando el pH y dando origen a una alcalosis gaseosa o respiratoria. Esto es muy digno de tener en cuenta

para ponerse a cubierto de las modificaciones del E. A. B. determinadas por la irritación del niño al obtener la muestra de sangre.

3º La *alimentación artificial* puede influir en dos sentidos aparentemente opuestos. En primer lugar, durante el proceso digestivo, como la leche de vaca tiene un poder amortiguador tres veces superior al de la leche de mujer, exige un aporte de jugo gástrico tres veces superior. Además, la leche de mujer tiene lipasa, fermento del que carece la leche de vaca; en consecuencia, en los lactantes alimentados naturalmente, las grasas son desdobladas en ácidos grasos, favoreciéndose en esta forma el ahorro del ácido clorhídrico. Por estos dos factores, menor poder amortiguador y presencia de lipasa, en los lactantes alimentados a pecho no se observaría la alcalosis e hipocloremia postprandial de los alimentados artificialmente.

Por el contrario, independientemente del período digestivo, se ha mencionado desde hace tiempo la tendencia a la alcalosis del lactante a pecho, en contra de la tendencia a la acidosis del alimentado artificialmente.

En el artículo ya citado de Gyorgy, Kapper y Kruse, se intenta probar esta diferencia en el E. A. B. del lactante a pecho comparado con el del lactante a biberón, mediante determinaciones del pH sanguíneo.

Del estudio de las cifras publicadas y con las limitaciones a que obliga el escaso número de determinaciones en cada categoría de alimentación, no se pueden sacar conclusiones sobre la tendencia alcalótica o acidótica del E. A. B. del lactante a pecho o a biberón, basándose en las determinaciones del pH sanguíneo. Si hay alguna desviación en el sentido ácido o alcalino, ella está perfectamente compensada. Para la investigación de tal tendencia, es necesario recurrir al estudio de la R. A. y de la orina.

Las modificaciones de la R. A. se estudiarán más adelante. Respecto a la orina, su acidez real está fuertemente disminuída en la lactancia natural y la acidez de titulación es casi nula, pero en cambio el coeficiente amoniacal aparece sensiblemente elevado. En la lactancia artificial, el pH urinario corresponde a la acidez, la acidez de titulación es elevada y el coeficiente amoniacal está disminuído.

Por estos hechos Gyorgy¹² acepta la existencia de un estado acidótico del metabolismo del niño criado artificialmente, en comparación con el niño a pecho. La tendencia de éste a la alcalosis, coexistente con una disminución de la R. A. sólo puede explicarse aceptando la hipótesis de una hiperventilación fisiológica.

RESERVA ALCALINA

La reserva alcalina en el adulto normal.—Según Peters, Bulger, Wiseman y Lee (cit. por Peters-van Slyke), sería término medio de 63,7 vol. % CO² con valores extremos de 73,1 y 53,5 %.

Corona ³ establece un promedio de 51 vol. % CO² con cifras máximas y mínimas de 60 y 50 %.

En el *lactante normal*, las variaciones fisiológicas de la R. A. corresponden en parte a las que se han establecido en el estudio del E. A. B.

En el cuadro N° 9 anotamos algunos valores normales referidos en la literatura pediátrica:

CUADRO N° 9

Autor	N° de casos	Edad	Vol. % CO ²	
			Promedio	Min. y Max.
Schloss ³² (1917)	—	1-12 m.	—	46 a 76
Gyorgy, Kapper y Kruse ¹³ (1926)	23	3 ½-18 m.	—	38.5 a 52
Hess J. ¹⁸ (1926)	—	1-24 m.	—	47.7 a 69.3
Dautrebande ⁴ (1926)	—	—	—	46 a 63
Rohmer, Corcan y Klein ³¹ (1927)	—	—	—	47 a 65
Leenhardt y Chaptal ²² (1927) ...	—	1- 6 m.	49	43 a 63
Phelizot G. ²⁷ (1931)	10	2-13 m.	53.1	42.1 a 59
Acuña y Reca ¹ (1933)	20	2-15 m.	49.4	43.3 a 57.6
Tanaka y Lokuda ³⁶ (1937)	25	1-12 m.	48.7	38.9 a 58.4
Del Carril, Largaña, Jori y Vidal ⁶ (1942)	55	1.24 m.	51.5	46 a 57
Hartmann ¹⁶ (1942)	—	1-12 m.	—	47 a 67

GLOREMIA

Según Ribadeau-Dumas, Levy y Mignon ³⁰ (pág. 7), en el lactante la cloremia plasmática oscila alrededor de 3,60 g por mil y la cloremia globular alrededor de 1,80 por mil.

La relación clorada glóbulo-plasmática (R. Cl. Gl. Pl.), según los autores franceses, debe ser normalmente de 0,50 con oscilaciones máximas entre 0,48 y 0,52. La R. Cl. Gl. Pl. aumenta en la acidosis y desciende en la alcalosis.

En efecto, casi todo el cloro del plasma se encuentra en forma de ión libre, disociado. Cada vez que se acidifica el plasma, sobre todo por la invasión del CO², una parte de este Cl' plasmático penetra en el interior de los glóbulos en virtud del fenómeno de Hamburger. Inversamente, cuando hay alcalosis, el Cl' pasa de los glóbulos al plasma. Por esta razón las determinaciones comparativas del cloro plasmático y globular, permiten establecer si existe un estado de acidosis o alcalosis. Estas determinaciones son particularmente útiles en el curso de la acidosis por deshidratación aguda del lactante. Además, el anión Cl' juega un papel principal en la producción de la alcalosis por hipocloremia; todo el trastorno del E. A. B. es provocado en este caso especial, por una reducción primitiva del Cl' del plasma.

BIBLIOGRAFIA CITADA SOBRE EQUILIBRIO ACIDO-BASICO,
RESERVA ALCALINA Y CLOREMIA

1. *Acuña, M. y Reza, T.*—El pH y la R. A. en los trastornos nutritivos crónicos y en las toxicosis de la primera infancia. "Arch. Arg. de Ped.", 1933:4:410.
2. *Bunge.*—"Zeitschr. f. Biol." 1874:10:309. (Cit. por Hammarstein y por Griffith y Mitchell, tomo I, pág. 113).
3. *Corona, T. L.*—Tratado de química normal y patología de la sangre. 1 tomo, 3ª edic., 1942. Edit. Ercilia, Santiago de Chile.
4. *Dautrebande, L.*—El E. A. B. de la sangre en la epilepsia. "Bull. Soc. Biol.", París, 1926:1:133.
5. *Degkwitz, R.*—En Pfaundler y Schlossmann. Trat. Enc. de Enfermedades de la Infancia. Edic. castell., 1934. tomo I, pág. 282.
6. *Del Carril, M. J.; Largaia, A.; Jori, M. y Vidal, J. D.*—Valores normales de la R. A. en el lactante. "Arch. Arg. de Ped.", 1942:18:361.
7. *Drucker, P.*—Changes in the Reaction of the Blood as a Cause of Disease. "Acta Ped.", 1928:7:220 (Res. en "Am. J. D. of Children", 1928:36:1042).
8. *Fleury, I. O.*—Etude de la chlorémie et choix des sécrums artificiaux dans la déshydratation de la première enfance. Tesis de París, 1930.
9. *Garrahan, J. P.; Gascon, A.; Ruiz, C. y Caprile, A. M. A.*—Diagnóstico de los trastornos del E. A. B. en los lactantes. "Arch. Arg. de Ped.", 1938:9:201.
10. *Giménez Díaz, C.*—Enfermedades de la nutrición. 1 tomo, 2ª edic., 1941. Edit. Científico-Médica, Madrid.
11. *Griffith, J. P. G. y Mitchell, A. G.*—The Diseases of Infants and Children. Tomo I, 1927, 2ª edic. Edit. Saunders, Filadelfia.
12. *Gyorgy, P.*—En Pfaundler y Schlossmann. Trat. Enc. de Enfermedades de la Infancia. Edic. castell., 1934. Tomo I, Edit. F. Seix, Barcelona.
13. *Gyorgy, P.; Kappes, Fr. y Kruse, Fr.*—Die Säure-Basengleichgewicht im Blut, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. I, H-Ionenkonzentration und CO₂-gehalt. "Zeitschr. f. Kinderh.", 1926:41:700.
14. *Hammersten.*—Physiol. Chem. 1904:455 (Cit. por Griffith y Mitchell, 1, 113).
15. *Harrington y Kinnicutt.*—En Rotch' Pediatrics, 1901, pág. 130. (Cit. por Griffith y Mitchell, I, pág. 95).
16. *Hartmann, A. F.*—En Brennemann: Practice of Pediatrics, 1942, tomo I, cap. 24, pág. 1.
17. *Helmreich.*—Der Kraftwechsel des Kindes. Viena, 1927. (Cit. por Gyorgy).
18. *Hess, J.*—International Clinics. 1926:3:118.
19. *Holt, L. E.; Courtney, A. M. y Fales, H. L.*—A Chemical Study of Woman's Milk specially its Inorganic Constituents. "Am. J. D. Ch.", 1915:10:229. (Cit. por Griffith y Mitchell, I, pág. 96).
20. *Houssay, B. A. y colabr.*—Fisiología humana. 1 tomo, 1945. Edit. El Ateneo, Bs. Aires.
21. *Kugelmass, I. N.*—Newer Nutrition in Pediatric Practice. 1 tomo, 1940. Edit. Lippincott Co., Filadelfia.
22. *Leenhardt y Chaptal.*—La R. A. du sang chez le nourrisson et l'enfant á l'état physiologique. Soc. de Scienc. Med. et biol. de Montpellier, 1927:3:641, res en "Nourrisson" 1928:16:167, y "Rev. Fr. de Ped.", 1927:3:641.
23. *Marples, E. y Lippard, V. W.*—Acid-base Balance in New-Born Infants. "Am. J. D. Ch.", 1932:44:31.
24. *Mc Kay y Mc Kay.*—"Am. J. of Physiol.", 1936:115:455.
25. *Magnus-Levy.*—Physiologie des Stoffwechsels. En von Noorden: Handbuch der Pathologie Stoffwechsels, 2ª edic. 1906, pág. 450 (Cit. por Thanhauser, pág. 623).
26. *Meyer, F. y Nassau, E.*—Alimentación del niño de pecho. 1 tomo, edic. castell., 1935. Edit. Labor, Bs. Aires.
27. *Phylizot, G.*—Le chlore, l'urée, la réserve alcaline dans les déshydratations du nourrisson. "Rev. Fr. Ped.", 1931:7:560.
28. *Pirquet von.*—Cit. por Meyer y Nassau, pág. 50.
29. *Ribadeau-Dumas, L.; Mathieu, R.; Levy, M. y Fleury, I. O.*—Indications thérapeutiques fournies par l'étude du chlore du sang et sa répartition entre le plasma et les globules. "Soc. Med. Hop.", 1930:54 (30 mayo).
30. *Ribadeau-Dumas, L.; Levy, M. y Mignon, S.*—Etudes sur les chlorémies plasmatique et globulaire du nourrisson. "Rev. Fr. Ped.", 1937:13:1.
31. *Rohmer, P.; Corgan, P. y Flein, F.*—Valeur clinique du phénomène d'acidose dans les troubles digestives du nourrisson. "Rev. Fr. Ped.", 1927:3:286. (Res. de Nourrisson, 1928:16:168).

32. *Schloss, O. M.*—Occurrence of Acidosis with Severe Diarrhea. "Am. J. D. Ch.", 1917:14:218.
33. *Schloss, O. M. y Stetson, R. E.*—The Occurrence of Acidosis with Severe Diarrhea. "Am. J. D. Ch.", 1917:13:218.
34. *Schock y Hastings.*—"J. Biol. Chem.", 1934:104:565. (Cit. por Varela Fuentes).
35. *Soldner.*—"Zietchr. f. Biol.", 1903:44:61 (Cit. por Griffith y Mitchell, pág. 96).
36. *Tanaka, T. y Okuda, S.*—Carbonic Acid Content of Blood Serum and of Spinal Fluid of Normal Infants. "J. Orient. Med.", 1937:27:971. (Res. en "Am. J. D. Ch.", 1938:56:1365).
37. *Thanhaussner.*—Tratado del metabolismo y enfermedades de la nutrición. 1 tomo. Edic. castell., 1932, pág. 622.
38. *Varela Fuentes, B.*—Acidosis y alcalosis en clínica. 1 tomo, 2ª edic., 1941.

**Segunda parte: INVESTIGACIONES PERSONALES SOBRE
SERIES NORMALES**

**CAP. 5º—PLANTEO DE LA INVESTIGACION EN LAS
SERIES NORMALES**

Las mediciones biológicas que constituyen el tema de nuestro trabajo pueden ser influenciadas en forma "significativa" por una serie de factores (raza, clima, ambiente, sexo, alimento, edad, azar, etc.), que interesa determinar para una mayor justipreciación del valor semiológico de cada una de ellas.

La primera etapa de esta investigación consistirá por lo tanto, en estudiar la influencia que puedan o no ejercer estos factores sobre nuestros valores; y en una segunda, establecer de acuerdo a los resultados obtenidos del análisis estadístico de significación, las cifras de normalidad.

Un ejemplo simple, extraído de nuestra experiencia, aclarará este concepto. Si al investigar los valores normales de urea en lactantes comprendidos entre 1 y 7 meses de edad, agrupáramos en una sola serie los alimentados al pecho con los a leche de vaca, cometeríamos un grave error, por desconocer la influencia altamente "significativa" del factor alimento ($P \ll 0,01$); lo que obliga en este caso a agrupar en series distintas los valores correspondientes a cada tipo de alimentación, para definir luego por separado la normalidad que le corresponde.

Por lo tanto, es imprescindible, aún a riesgo de debilitar numéricamente las series, establecer agrupaciones de sujetos —"poblaciones" en lenguaje estadístico— en condiciones similares, vale decir, bajo la influencia de un mismo o de los mismos factores, para analizar la significación del factor en estudio.

Puesto que así como es absurdo establecer cifras normales en base a un número muy escaso de determinaciones, también es impropio, por ejemplo, agrupar en una misma serie a lactantes de distinto sexo, alimentación y edad, sin haber establecido previamente si cada uno de estos factores tiene o no influencia significativa.

Y fácilmente se advierte que en las determinaciones efectuadas en la infancia, y especialmente en el lactante, la existencia de numerosos factores específicos complica en este sentido las investigaciones estadísticas de significación.

En términos generales, los factores por nosotros considerados que pueden influenciar los valores de nuestras series son: raza, clima, ambiente, sexo, alimentación y edad.

Los tres primeros factores han sido descartados, puesto que nuestros sujetos fueron invariablemente de raza blanca, habitantes de la ciudad de Buenos Aires, pertenecientes al Consultorio Externo y Asilo Maternal del Departamento de Puericultura del Instituto de Maternidad (servicio gratuito, concurrido por una clientela de obreros y empleados modestos, generalmente en discretas y similares condiciones ambientales).

Cabe hacer notar que estos lactantes sólo eran asistidos para la vigilancia de su alimentación, crecimiento y desarrollo, y que prácticamente, dado el ambiente a que pertenecían, podemos juzgarlos desprovistos de trastornos carenciales, es decir, considerarlos como niños sanos.

En cambio, los otros tres factores, sexo, alimentación y edad, son evidentemente de importancia y su acción puede determinar modificaciones más o menos considerables en los valores analizados.

El criterio seguido por nosotros para determinar la "influencia" que cada uno de los factores considerados podría tener sobre las determinaciones realizadas fué, como se apreciará en los capítulos respectivos, el de someter los valores numéricos a un tratamiento estadístico elemental, determinando así si entre los valores promedios masculino y femenino (a igualdad de los demás factores) había diferencias "significativas"; o si las había entre lactantes alimentados a pecho y a biberón; o finalmente, si la edad ejercía influencia "significativa" sobre los promedios.

No escapa a nuestro criterio, como ya lo hemos señalado anteriormente, que al efectuar el estudio de la significación de cada uno de estos factores, se han debilitado numéricamente nuestras series. Por ello es que no pretendemos establecer cifras definitivas de normalidad hematimétrica y humoral en el lactante, puesto que un número mayor de determinaciones podría modificar los guarismos que presentamos. Pero a pesar de ello, creemos que las conclusiones a que arribamos tienen aplicación valedera.

Deseamos en un futuro próximo, poder ampliar nuestra muestra que sumada a las de los colegas que se interesen en completar estos capítulos inacabados permitan aumentar la población de cada serie para llegar a cifras inmovibles de normalidad en el lactante, investigación cuya importancia es incalculable y previa a toda labor seria de investigación clínica,

Creemos conveniente, para evitar repeticiones en las páginas que siguen, establecer la técnica general con que hemos procedido en la agrupación del material. Y para ser más claros, tomaremos el ejemplo del estudio de significación de las proteínas plasmáticas.

Queremos determinar la cifra normal de protidos del plasma en los lactantes de 1 a 12 meses. Para ello debemos discriminar la influencia que puedan tener el factor sexo, el factor alimento y el factor edad.

A) Estudiaremos en primer lugar el *factor sexo* por ser el más simple y el menos variable, desde el momento que sólo pueden haber dos grupos: los varones y las mujeres.

Tenemos que hacer series de varones y series de mujeres, manteniendo la igualdad de los otros dos factores, alimento y edad. Formamos, pues:

1º Una serie de varones y otra serie de mujeres, todos con alimentación natural y todos comprendidos entre 1 y 7 meses. Del estudio de estas series (véanse los detalles en la página 79), hemos podido deducir que con el alimento y en la edad considerados el sexo carece de influencia "significativa", es decir, que no influye en los valores estadísticos.

2º Una serie de varones y otra serie de mujeres, todos con alimentación artificial y todos entre 1 y 7 meses de edad. El resultado de la comparación revela que tampoco entre ellas hay diferencias "significativas".

3º Una serie de varones y otra de mujeres, todos con alimentación lácteo-complementaria, comprendidos entre 7 y 12 meses. Tampoco presentan diferencias "significativas".

Por lo tanto, podemos asegurar "que en nuestros valores" el sexo carece de "significación", en lo que se refiere a la protidemia plasmática.

B) Estudiamos luego el *factor alimento*, también reducible a dos términos simples: natural y artificial (L. V.). Y como ya hemos demostrado que en nuestras series el sexo no tiene "significación", podemos agrupar indistintamente los varones y las mujeres.

Formamos, pues, dos series: una de lactantes alimentados a pecho y otra de lactantes alimentados artificialmente, entre 1 y 7 meses. Entre ambas no hay diferencia "significativa", vale decir, que la alimentación (natural o artificial) no influye en esta época de la vida sobre los valores de la protidemia.

No analizamos el factor alimento entre los 7 y 12 meses porque en este período de la vida del lactante la alimentación natural prácticamente ha sido abandonada para ser reemplazada por alimentación mixta o artificial.

C) Dado que en nuestro caso, ni el factor sexo ni el factor alimento tienen significación, es decir, carecen de influencia sobre los valores de la protidemia, pasamos a estudiar el *factor edad*.

Para ello, comenzamos por dividir el período en estudio (en este caso de 1 a 12 meses) en dos grandes grupos prácticamente iguales (1 a 6 y 6 a 12 meses). La comparación de sus promedios muestra que agrupados así los valores la edad tiene influencia "significativa" lo que impide formar una población única de valores para todo el primer año de edad.

Esta circunstancia obliga a subdividir los primitivos grupos en intervalos de edad más cortos, por ejemplo de 1 a 3 y 3 a 6 meses para el primer semestre y de 6 a 9 y 9 a 12 meses para el segundo. En este caso encontramos que las diferencias de promedios entre los nuevos grupos considerados todavía mantienen su "significación", lo que obstaculiza el establecer una cifra única para cada semestre.

Esto demuestra que la edad tiene una influencia manifiesta y sostenida sobre los valores de los prótidos plasmáticos y por lo tanto consideramos indispensable el uso de los valores mensuales.

EXPRESIONES Y FORMULAS ESTADISTICAS EMPLEADAS

I. CONSTANTES ESTADÍSTICAS.

1° *Promedio Aritmético (P. A.)*: su fórmula es:

$$P. A. = \frac{S(x)}{n} \quad (1)$$

donde n representa el número de observaciones y $S(x)$ la suma de los n valores individuales.

Como fácilmente se comprende, el *P. A.*, si bien útil para dar una idea global de la serie, nada informa sobre su desarrollo, sobre su regularidad o irregularidad, sobre la diferencia entre los distintos valores, sobre los valores que predominan, etc.

Por otra parte, algunos valores poco comunes o excepcionales pueden modificar extraordinariamente el *P. A.* de una serie en general regular, y mistificar así la significación del promedio.

Por ello es que tiene importancia el cálculo y la expresión de la *dispersión* de los términos de la serie, o sea, la *desviación* de sus términos con respecto al *P. A.*

2° *Desviación Simple y Media.*

a) La *Desviación Simple (dx)* es la diferencia de cada uno de los términos de la serie con respecto al *P. A.*

b) La *Desviación Media* $\left(\frac{S(dx)}{n}\right)$ es el promedio de las desviaciones simples. Pero como se advierte fácilmente si no se anulan los signos positivos y negativos, la suma de las desviaciones simples da 0. Por ello se emplea "la desviación tipo, normal o standard".

3° *Desviación Tipo, Normal, Cuadrática Media o Standard (D. S.).*

Se obtiene elevando al cuadrado las desviaciones simples, sumando estos cuadrados, dividiendo esta suma por el número de términos y hallando la raíz cuadrada del cociente.

$$D. S. = \sqrt{\frac{S(dx)^2}{n}} \quad (2)$$

donde dx es la desviación simple de cada término, $S(dx)^2$ es la suma de los cuadrados de las desviaciones simples y n el número de los valores o términos observados.

Para pequeñas muestras ($n < 30$), se utiliza la siguiente fórmula:

$$D. S.' = \sqrt{\frac{S(dx)^2}{n-1}} \quad (3)$$

Una Desviación Tipo grande indica que la distribución en frecuencia está ampliamente extendida hacia ambos lados del $P. A.$, mientras que una Desviación Tipo pequeña indica que los valores se concentran apretadamente alrededor del $P. A.$, con pequeñas variaciones entre una y otra observación.

4º Coeficiente de Variación (C.V.).

La Desviación Tipo o Standard tiene los atributos de los números absolutos; es una medida material que sirve para darnos cuenta de las desviaciones existentes entre los términos de una serie y su promedio, pero carece de valor comparativo cuando se la quiere confrontar con otra serie cuya unidad de medida fuese diferente.

Es precisamente con el objeto de obviar este inconveniente que se determina el denominado "Coeficiente de Variación" (C.V.) que es la expresión en tanto por ciento de la Desviación Tipo en relación con el $P. A.$, y que se calcula con la siguiente fórmula:

$$C. V. \% = \frac{D. S. \times 100}{P. A.} \quad (4)$$

El Coeficiente de Variación, permite por lo tanto, cotejar las desviaciones de una serie expresada en metros con otra expresada en varas, de una expresada en kilogramos y otra en libras, etc.

Ejemplo de dos series de pesos en kilogramos y libras (450 g):

Peso en kg.		Peso en libras	
1ª Serie		2ª Serie	
0.900	$n. = 5$	2,0	$n. = 5$
1.125	$P. A. = 1.350$	2,5	$P. A. = 3,0$
1.350	$D. S. = 0.35$	3,0	$D. S. = 0,79$
1.575	$C. V. = 26 (25,9)$	3,5	$C. V. = 26 (26,3)$
1.800		4,0	

Como vemos en el ejemplo anterior, las desviaciones tipo son respectivamente 0,35 y 0,79. Ello haría pensar que la dispersión de los valores con respecto al *P. A.* es menor en la primera serie que en la segunda, sin embargo, el *C. V.* nos demuestra que no existe diferencia en la variabilidad de los términos de cada serie en relación a su *P. A.*

5° Error Tipo, Normal o Standard (*E. S.*).

Así como la Desviación Tipo o Standard señala la dispersión de los valores con respecto al *P. A.*, el Error Tipo, Normal o Standard es una noción estadística que indica la dispersión de los *P. A.* de series semejantes a la estudiada y pertenecientes a una misma población.

El Error Tipo o normal se calcula dividiendo la Desviación Tipo o normal (*D. S.*) por la raíz cuadrada del número de observaciones

$$E. S. = \frac{D. S.}{\sqrt{n}} \quad (5)$$

Como se aprecia en la fórmula, cuanto menor sea la Desviación Tipo (*D. S.*), vale decir, cuanto menor sea la dispersión de los valores, tanto menor será el Error Tipo (*E. S.*), y de la misma manera, cuanto mayor sea el número de términos, tanto menor será el Error Tipo.

II. ZONA DE NORMALIDAD.

Se ha demostrado que si se suma o se resta al *P. A.* de una serie de distribución "normal", el valor de una Desviación Tipo, los valores máximo y mínimo así obtenidos agrupan según la teoría de las probabilidades el 68 % de los valores contingentes de esa serie; si se toman *dos* Desviaciones Tipo el 96 % de los valores posibles caen dentro de esos límites; y que si se toman *tres* Desviaciones Tipo, las cifras alcanzadas limitan las posibilidades del 99,73 % de los valores posibles, es decir, prácticamente, la totalidad de los valores.

En las determinaciones biológicas, generalmente, se emplean *dos* Desviaciones Tipo, en más o en menos con relación al *P. A.*, para determinar la amplitud o dispersión de los valores posibles.

Consideramos por lo tanto, como *Zona de Normalidad* para cualquier determinación, el intervalo $P. A. \pm 2 D. S.$, lo que como hemos dicho, según el cálculo de probabilidades, significa incluir entre las cifras extremas resultantes el 96 % de la población.

Con igual criterio se admite que el $P. A. \pm 2 E. S.$ limita la zona de variabilidad de los promedios de series semejantes provenientes de la misma población.

Cuando decimos, por ejemplo, que los valores de Urea en el lactante normal con alimento natural y de 1-7 m de edad son:

$$P. A. = 0,18 \text{ g } \frac{0}{100}; D. S. = 0,05 \text{ g } \frac{0}{100}; E. S. = 0,01 \text{ g } \frac{0}{100}$$

queremos significar:

a) Que los valores individuales normales pueden oscilar eventualmente entre:

$0,18 \pm 0,10$; o sea entre 0,28 y 0,08 g $\%$ de acuerdo a que el $P.A. \pm 2 D.S.$ abarca el 96 % de las posibilidades.

b) Que los promedios de otras series similares podrán oscilar eventualmente entre:

$0,18 \pm 0,02$; o sea entre 0,16 y 0,20 g $\%$, con 96 % de posibilidades, de acuerdo a $P.A. \pm 2 E.S.$

III. COMPARACIÓN DE DOS PROMEDIOS.

La comparación de dos promedios se realiza calculando el Error Tipo o Standard de la Diferencia de los Dos Promedios ($E. S._D$):

a) Para muestras de un *número grande de valores*, con la fórmula:

$$E. S._D = \sqrt{E. S._1^2 + E. S._2^2} \quad (6)$$

b) Para *pequeñas muestras*, utilizando la fórmula:

$$E. S._D = \frac{S}{\frac{n_1 \times n_2}{n_1 + n_2}} \quad (7)$$

donde

$$S = \sqrt{\frac{S(dx_1)^2 + S(dx_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Las letras tienen el mismo significado que en las fórmulas anteriores y los subíndices 1 y 2 se refieren a las dos muestras consideradas.

Se entiende por *pequeña muestra* aquella en que: $n_1 + n_2 - 2 < 30$.

IV. SIGNIFICACIÓN DE LA DIFERENCIA DE DOS PROMEDIOS.

Se llama "probabilidad" de un suceso a la relación

$$P = \frac{\text{casos favorables}}{\text{casos posibles}}$$

Así, por ejemplo, si tenemos un bolillero con 5 bolillas blancas y 95 bolillas negras, la *probabilidad* de sacar una bolilla blanca es de:

$$P = \frac{5}{5 + 95} = \frac{5}{100} = 0,05$$

De igual manera decimos que una *diferencia* entre 2 promedios es "*significativa*" cuando la probabilidad de que esta diferencia ocurra en series extraídas de la misma población es igual o menor de 1 : 20, o sea:

$$P = \frac{1}{20} = 0.05$$

Para series numerosas ($n_1 + n_2 - 2 > 30$) esto ocurre cuando la diferencia de los promedios es igual o mayor que dos veces el error tipo (standard) de la diferencia de promedios ($E. S._D$). Expresado algebraicamente, cuando

$$\frac{PA_1 - PA_2}{E. S._D} > 2;$$

a esta relación se la designa con la letra t , y por lo tanto podemos concluir que para series numerosas, la diferencia de promedios es significativa cuando $t > 2$.

En el caso de series poco numerosas ($n_1 + n_2 - 2 < 30$), el valor de t para el cual la diferencia de promedios se hace significativa ($P = 0,05$) varía en forma inversa a $n_1 + n_2 - 2$, y debe ser calculado en cada caso de acuerdo a tablas especiales (véase R. A. Fisher. Statistical Methods por Research Workers, pág. 174, 1946).

Por ejemplo: en el caso de que $n_1 + n_2 - 2 = 18$, el valor de t debe ser por lo menos 2,101 para que la diferencia de promedios sea "significativa", es decir, para que $P < 0,05$; en cambio, en el caso de que $n_1 + n_2 - 2 = 6$ el factor t debe ser igual o mayor que 2,447 para que la diferencia sea "significativa".

Aclaremos que cuando una diferencia de promedios es "significativa", queremos decir que la probabilidad de que pertenezcan a la misma población es $P < 0,05$ (5 %) y que por lo tanto representan promedios de series provenientes de distintas poblaciones.

BIBLIOGRAFIA SOBRE ESTADISTICA

1. Arkin, H. y Colton, R.—An Outline of Statistical Methods. 1 tomo, 3ª edic. Barnes y Noble, Nueva York.
2. Bradford Hill, A.—Principles of Medical Statistics. 1 tomo, 1945. "The Lancet Limited", Londres.
3. Fisher, R. A.—Statistical Methods for Research Workers. 1 tomo, 10th. edic., 1945. Oliver y Boyd, Londres.
4. Gunther, B.—Cálculo de probabilidades en Biología y Medicina. Ciencia e Investigación. Bs. Aires, 1945:1:407. (Nº 9).
5. Sanz Vázquez, G. y Tamarit Torres, J.—El método estadístico en Biología. 1 tomo, 1942. Edit. Espasa-Calpe, Madrid.
6. Vaquero Gil, G.—Introducción a la metodología estadística aplicada a las cuestiones sanitarias. 1 tomo, 1930. Edit. J. Morata, Madrid.

MÉTODOS Y TÉCNICAS DE EXAMEN

Las determinaciones se efectuaron sobre lactantes normales pertenecientes a los servicios del Departamento de Puericultura del Instituto de Maternidad, siendo todos de raza blanca, comprendidos entre 1 y 12

n.	P=9.	.8.	.7.	.6.	.5.	.4.	.3.	.2.	.1.	.05.	.02.	.01.
1	.158	.325	.510	.727	1.000	1.376	1.963	3.078	6.314	12.706	31.821	63.657
2	.142	.289	.445	.617	.816	1.061	1.386	1.886	2.920	4.303	6.905	9.925
3	.137	.277	.424	.584	.765	.978	1.250	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841
4	.134	.271	.414	.569	.741	.941	1.190	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604
5	.132	.267	.408	.559	.727	.920	1.156	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032
6	.131	.265	.404	.553	.718	.906	1.134	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707
7	.130	.263	.402	.549	.711	.896	1.119	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499
8	.130	.262	.399	.546	.706	.889	1.108	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355
9	.129	.261	.398	.543	.703	.883	1.100	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250
10	.129	.260	.397	.542	.700	.879	1.093	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169
11	.129	.260	.396	.540	.697	.876	1.088	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106
12	.128	.259	.395	.539	.695	.873	1.083	1.356	1.782	2.179	2.681	3.055
13	.128	.259	.394	.538	.694	.870	1.079	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012
14	.128	.258	.393	.537	.692	.868	1.076	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977
15	.128	.258	.393	.536	.691	.866	1.074	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947
16	.128	.258	.392	.535	.690	.865	1.071	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921
17	.128	.257	.392	.534	.689	.863	1.069	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898
18	.127	.257	.392	.534	.688	.862	1.067	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878
19	.127	.257	.391	.533	.688	.861	1.066	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861
20	.127	.257	.391	.533	.687	.860	1.064	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845
21	.127	.257	.391	.532	.686	.859	1.063	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831
22	.127	.256	.390	.532	.686	.858	1.061	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819
23	.127	.256	.390	.532	.685	.858	1.060	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807
24	.127	.256	.390	.531	.685	.857	1.059	1.318	1.711	2.064	2.492	2.797
25	.127	.256	.390	.531	.684	.856	1.058	1.316	1.708	2.060	2.485	2.787
26	.127	.256	.390	.531	.684	.856	1.058	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779
27	.127	.256	.389	.531	.684	.855	1.057	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771
28	.127	.256	.389	.530	.683	.855	1.056	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763
29	.127	.256	.389	.530	.683	.854	1.055	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756
30	.127	.256	.389	.530	.683	.854	1.055	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750
∞	.12566	.25335	.38532	.52440	.67449	.84162	1.03643	1.28155	1.64485	1.95996	2.32634	2.57582

TABLA DE FISHER

meses de edad, y tributarios de una clientela de obreros y empleados modestos, generalmente en discretas y similares condiciones ambientales.

Las muestras de sangre han sido obtenidas en ayunas, por punción de fontanela, usando como anticoagulante la heparina y recogiénolas bajo vaselina líquida cuando las circunstancias lo requieran.

Las determinaciones efectuadas y los métodos empleados fueron los siguientes:

Glóbulos rojos. Pipetas de Thoma-Zeiss y cámara de Neubauer-Zeiss.

Hemoglobina. Hemómetro de Sahli-Leitz contraloreado con el método gasométrico de Van Slyke.

Volumen Globular. Hematocrito de Wintrobe.

Densidad. Densímetro de La Motte.

Prótidos Plasmáticos. Método de Barbour y Hamilton. ("J. Biol. Chem.", 1926:69:629).

Nitrógeno No Proteico. Micro-Kjeldahl. Método de Koch y Mc. Meekin. ("J. Am. Chem. Soc.", 1924:56:2066).

Urea: Micrométodo para valorar urea en 0,1 c.c. de sangre. Ferro R. M. y Martínez A. (V Congreso Nacional de Medicina, Rosario 1934, tomo III, pág. 441).

Amino-ácidos. Método de Folin. ("J. Biol. Chem.", 1922:51:377).

Acido Úrico. Método de Benedict. ("J. Biol. Chem.", 1922: 51:187; 54:233; 1925, 64:215).

Creatina y Creatinina + Creatinina. Método de Folin y Wu. ("J. Biol. Chem.", 1919:38:81).

Serie Clorada. Método de Max-Levy. ("Bull. Soc. de Clin. Biol.", 1929:5:633). Con las modificaciones de Thiers ("Bull. Soc. de Biol.", 1929:XI:193).

Reserva Alcalina. Método de Van Slyke y Cullen. ("J. Biol. Chem.", 1917:30:289). Con el aparato volumétrico de Van Slyke y Stadie ("J. Biol. Chem.", 1917:30:347; 1921:49:43; 1921:49:1).

CAP. 6º—HEMATIMETRIA

CONSIDERACIONES PRELIMINARES

Hemos señalado anteriormente el planteo general del estudio estadístico a que someteremos nuestros valores en los capítulos que siguen; pero debemos, en hematimetría, apuntar dos circunstancias especiales en el tratamiento estadístico de significación:

1º No incluimos las cifras correspondientes al 1º-2º mes de vida debido a la particular distribución de los valores que se han obtenido en este período con respecto a los restantes; su *gran dispersión* contrasta con la reducida y uniforme de los meses siguientes. Este fenómeno es atri-

buable, verosímilmente, a la marcada influencia que sobre el lactante ejerce la más o menos rápida adaptación a la vida extrauterina.

2º En el estudio del factor edad, establecemos primeramente dos grandes grupos comprendidos entre 2-7 y 7-12 meses, manteniendo así la agrupación establecida para el estudio de los factores sexo y alimentación. Si la diferencia de promedios entre estos dos grupos es "significativa" —lo que invalida la formación de una población única de valores entre los 2 y 12 meses— reagrupamos las determinaciones con fines prácticos, en la siguiente forma: 2-4 y 4-6 meses para el estudio del primer semestre; y 6-9 y 9-12 meses para el análisis del segundo semestre.

GLOBULOS ROJOS (G. R.)

Las cifras se expresan en millones de glóbulos rojos por milímetro cúbico.

1º Factor Sexo:

CUADRO Nº 10

Alimento	Natural		Leche de Vaca		Lácteo-complementario	
	2 a 7 m.		2 a 7 m.		7 a 12 m.	
Sexo	M.	F.	M.	F.	M.	F.
<i>n.</i>	16	16	15	8	24	27
<i>P. A.</i>	4.28	4.25	4.18	4.09	4.45	4.48
<i>D. S.</i>	0.29	0.17	0.32	0.33	0.24	0.22
<i>E. S.</i>	0.07	0.04	0.08	0.12	0.05	0.04
<i>t.</i>	0.4		0.5		0.5	
<i>P.</i>	>0.6		>0.6		>0.6	

El factor *sexo* carece de influencia "significativa" en el intervalo de edad estudiado y con las alimentaciones consideradas; por lo tanto, podemos prescindir de este factor para estudiar la influencia del alimento.

2º Factor Alimento:

CUADRO Nº 11

Edad	2 a 7 meses	
	Natural	Leche de Vaca
<i>n.</i>	32	23
<i>P. A.</i>	4.27	4.15
<i>D. S.</i>	0.23	0.32
<i>E. S.</i>	0.04	0.07
<i>t.</i>	1.5	
<i>P.</i>	>0.1	

El factor *alimento* carece también de influencia "significativa" en el período de edad 2-7 meses; ello nos permite estudiar la influencia del factor edad prescindiendo del factor alimento.

3º Factor Edad:

Damos a continuación la distribución de valores mensuales, en lactantes de 1 a 12 meses, sin discriminación de sexo ni alimento.

CUADRO Nº 12

Edad Meses	1 a 2	2 a 3	3 a 4	4 a 5	5 a 6	6 a 7	7 a 8	8 a 9	9 a 10	10 a 11	11 a 12
n.	11	15	8	10	10	12	13	10	11	8	9
P. A.	3.84	4.00	4.24	4.27	4.27	4.38	4.46	4.37	4.43	4.55	4.56
D. S.	0.36	0.22	0.09	0.38	0.19	0.30	0.25	0.14	0.21	0.28	0.27
E. S.	0.11	0.06	0.03	0.12	0.06	0.09	0.07	0.04	0.06	0.10	0.09
C. V. %	9.4	5.5	2.1	8.9	4.4	6.8	5.6	3.2	4.7	6.1	5.9

A igual que en los casos de sexo y alimento, hicimos dos grandes grupos de 2 a 7 m y 7 a 12 m para estudiar comparativamente la diferencia de sus promedios. El resultado se halla consignado en el cuadro que sigue:

CUADRO Nº 13

Edad	2 a 7 m.	7 a 12 m.
n.	55	51
P. A.	4.22	4.47
D. S.	0.27	0.23
E. S.	0.04	0.03
t.	5.0	
P.	« 0.01	

Como la diferencia de promedios muestra una influencia “significativa” de la edad sobre los valores de eritrocitos, procedemos a agrupar a éstos en intervalos más cortos.

CUADRO Nº 14

Edad	2 a 4 m.	4 a 6 m.	6 a 9 m.	9 a 12 m.
n.	23	20	35	28
P. A.	4.08	4.27	4.41	4.50
D. S.	0.22	0.25	0.24	0.24
E. S.	0.05	0.05	0.04	0.04
t.	2.7		1.7	
P.	<0.01		0.1	

El análisis del cuadro Nº 14 revela que la diferencia de los promedios bimestrales es “significativa” en el intervalo 2-6 meses, no así la diferencia de los promedios trimestrales en el período 6-12 meses; por lo tanto vamos a considerar como valores normales de glóbulos rojos:

En el *primer semestre*, los *valores mensuales* consignados en el cuadro N° 12, aún cuando el número de casos es insuficiente para un análisis mensual de esta determinación.

En el *segundo semestre*, sobre 63 determinaciones hemos obtenido un *promedio de 4,45 millones* por mm^3 , con una *D. S.* = 0,24 millones por mm^3 , un *E. S.* = 0,03 millones por mm^3 y un *C. V. %* = 5,4.

COMENTARIO.—1° El *factor sexo* y el *factor alimento* carecen de "significación" en el determinismo de las cifras de glóbulos rojos. (Ver cuadros N° 10 y 11).

2° El *factor edad* comparando los valores promedios de eritrocitos correspondientes al primer y segundo semestres del primer año de vida, muestra en cambio diferencias "significativas" ($P \ll 0,01$).

Como se disponía de un número suficiente de valores se estudió, si reduciendo los intervalos de edad considerados, se mantenían "significativas" las diferencias.

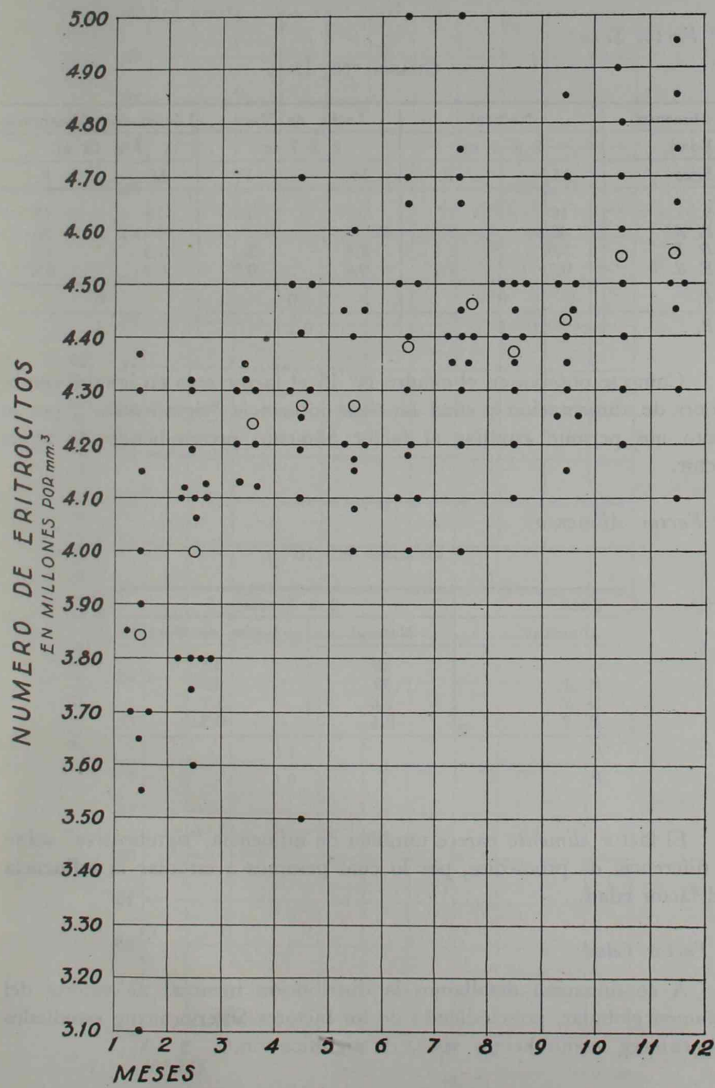
Los resultados están consignados en los cuadros N° 13 y 14 y muestran que en el primer semestre hay diferencia "significativa" entre las cifras promedios de glóbulos rojos correspondientes a los períodos 2-4 y 4-6 meses; no así durante el segundo semestre en que los valores promedios dependientes de los intervalos 6-9 y 9-12 meses no acusan diferencia "significativa".

Por lo tanto, de 1 a 6 meses vamos a considerar como normales los valores *mensuales* respectivos, y de 6 a 12 meses un valor único promedio de 4,45 millones por $\text{mm}^3 \pm 0,03$ *E. S.* con límites máximo y mínimo normal de 4,93 y 3,97 millones por mm^3 (± 2 *D. S.*).

3° Estos hechos se revelan gráficamente en el desarrollo de la curva de promedios, que nos muestra un ascenso de los valores desde el *primero* hasta el *sexto* mes de vida para luego mantenerse más o menos constantes hasta el año. (Gráfico N° 1).

4° Desde el punto de vista práctico, para que el clínico pueda recordar cifras sin tener que recurrir a estos cuadros, podemos decir, que durante el período de uno a tres meses los glóbulos rojos oscilan alrededor de los 4.000.000 por mm^3 (de 3,80 a 4,00 millones), en el segundo trimestre alrededor de 4.250.000 por mm^3 y en el segundo semestre alrededor de los 4.500.000 por mm^3 . Si calculamos que desde el punto de vista estadístico "*dos desviaciones Standard*" abarcan el 96 % de las posibilidades normales, 500.000 hematíes en más o en menos de las cifras consignadas, indicarán los límites máximo y mínimo de normalidad.

GRÁFICO N° 1



VOLUMEN GLOBULAR RELATIVO (HEMATOCRITO) (V. G.)

Se expresa en por ciento de sangre total.

1º Factor Sexo:

CUADRO Nº 15

Alimento	Natural		Leche de Vaca		Lácteo-complementario	
	2 a 7 m.		2 a 7 m.		7 a 12 m.	
Sexo	M.	F.	M.	F.	M.	F.
<i>n.</i>	18	17	22	10	16	15
<i>P. A.</i>	36	36	36 (35,6)	34 (34,5)	36	36
<i>D. S.</i>	3.0	2.4	2.8	2.9	1.5	2.3
<i>E. S.</i>	0.7	0.6	0.6	0.9	0.4	0.6
<i>t.</i>	0		1.0		0	
<i>P.</i>	1		0.3		1	

Como se observa en el cuadro Nº 15 el factor *sexo* en iguales condiciones de alimentación y edad no tiene influencia "significativa"; por lo tanto nos permite estudiar el factor alimento prescindiendo de aquel factor.

2º Factor Alimento:

CUADRO Nº 16

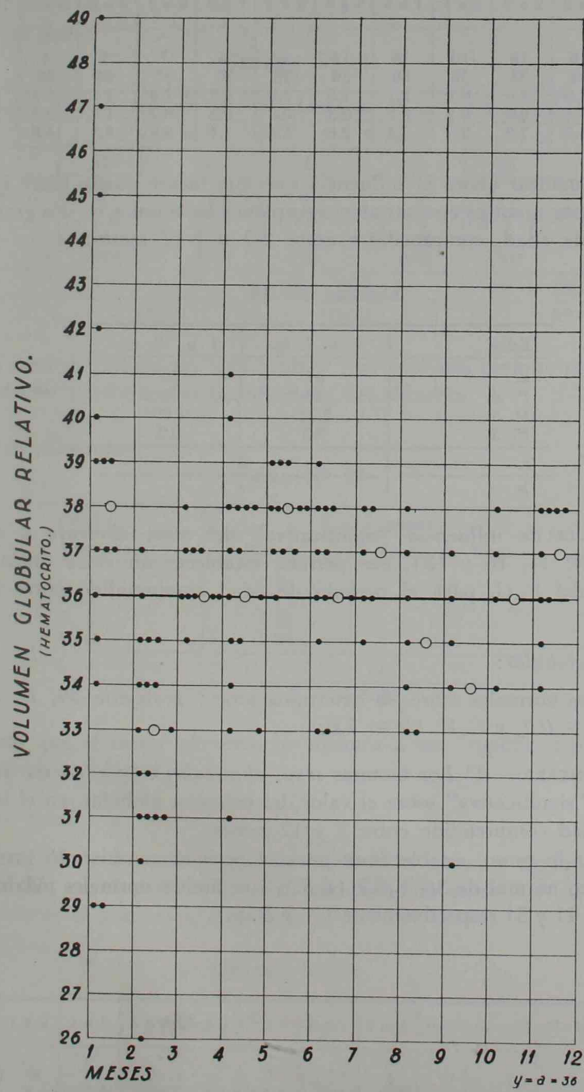
Edad	2 a 7 meses	
	Natural	Leche de Vaca
<i>n.</i>	35	32
<i>P. A.</i>	36	35
<i>D. S.</i>	2.6	2.7
<i>E. S.</i>	0.4	0.5
<i>t.</i>	1.6	
<i>P.</i>	0.1	

El factor *alimento* carece también de influencia "significativa" sobre la diferencia de promedios, por lo cual pasamos a estudiar la influencia del factor edad.

3º Factor Edad:

A continuación detallamos la distribución mensual de valores del volumen globular, prescindiendo de los factores anteriormente estudiados por carecer, como hemos visto, de significación.

GRÁFICO N° 2



CUADRO N° 17

Edad Meses	1 a 2	2 a 5	5 a 4	4 a 5	5 a 6	6 a 7	7 a 8	8 a 9	9 a 10	10 a 11	11 a 12
n.	16	18	10	16	11	12	6	7	5	4	9
P. A.	38	33	36	36	38	36	37	35	34	36	37
D. S.	3.6	2.6	0.9	2.7	1.0	1.9	1.3	2.0	2.7	1.7	1.5
E. S.	1.4	0.6	0.3	0.7	0.3	0.6	0.5	0.7	1.2	0.9	0.5
C.V.%	14.7	7.9	2.6	7.4	2.6	5.4	3.4	5.6	8.1	4.8	4.2

Para analizar ahora la influencia que este factor pueda tener sobre los valores por nosotros encontrados, agrupamos los mismos en dos grandes intervalos de edad, comprendidos entre 2-7 y 7-12 meses:

CUADRO N° 18

Edad	2 a. 7 m.	7 a 12 m.
n.	67	31
P. A.	36	36
D. S.	2.75	1.89
E. S.	0.3	0.3
t.	0	
P.	1	

La falta de influencia "significativa" del *sexo*, *alimento* y *edad* (cuadros N° 11, 16 y 18), nos permite establecer un valor único del promedio del *V. G.* para el período de edad comprendido entre 2-12 meses.

Volumen globular:

Valores normales sobre 98 determinaciones: promedio 36; D. S. = 2,5; E. S. = 0,2, y C. V. % = 7,0.

COMENTARIO.—1° Los factores *sexo*, *alimentación* y *edad* no tienen influencia "significativa" sobre el valor del volumen globular, en el intervalo de edad comprendido entre 2 y 12 meses.

2° Por lo tanto, establecemos para el período considerado un promedio único normal de $36 \pm 0,2$ (E.S.), con límites normales máximo y mínimo de 41 y 31 respectivamente (± 2 D. S.).

DIAMETRO CORPUSCULAR MEDIO (D. C. M.)

El diámetro corpuscular medio se expresa en *micrones lineales*.

1º Factor Sexo:

CUADRO Nº 19

Alimento	Natural		Leche de Vaca		Lácteo-complementario	
	2 a 7 m.		2 a 7 m.		7 a 12 m.	
Sexo	M.	F.	M.	F.	M.	F.
n.	8	11	7	7	11	10
P. A.	7.7	7.6	7.6	7.5	7.8 (7,78)	7.6 (7,65)
D. S.	0.21	0.21	0.23	0.22	0.23	0.27
E. S.	0.07	0.06	0.09	0.08	0.07	0.08
t.	1.1		0.8		1.2	
P.	>0.2		>0.4		>0.2	

La falta de influencia “significativa” del *sexo* nos permite prescindir de este factor para estudiar la influencia del alimento.

2º Factor Alimento:

CUADRO Nº 20

Edad	2 a 7 meses	
	Natural	Leche de Vaca
n.	19	14
P. A.	7.7 (7,67)	7.5 (7,54)
D. S.	0.20	0.22
E. S.	0.04	0.06
t.	1.8	
P.	>0.05	

Dado que el factor *alimento* no alcanza a ser “significativo” pasamos a estudiar el factor edad.

3º Factor Edad:

Consignamos a continuación la distribución mensual de los valores del D. C. M., en el período de edad comprendido entre 1 y 12 meses, sin considerar el sexo ni el alimento.

CUADRO Nº 21

Edad Meses	1 a 2	2 a 3	3 a 4	4 a 5	5 a 6	6 a 7	7 a 8	8 a 9	9 a 10	10 a 11	11 a 12
n.	9	10	7	4	7	5	4	3	3	4	7
P. A.	8.1	7.6	7.6	7.7	7.8	7.4	7.8	7.8	7.5	7.7	7.7
D. S.	0.42	0.26	0.20	0.15	0.10	0.21	0.17	0.30	0.38	0.28	0.21
E. S.	0.14	0.09	0.07	0.07	0.04	0.09	0.08	0.17	0.22	0.14	0.08
C. V. %	5.2	3.4	2.6	1.9	1.3	2.8	2.2	3.8	5.0	3.6	2.7

Para estudiar la influencia que el factor edad pueda tener sobre los valores del *D. C. M.*, los agrupamos en dos grandes períodos de edad, 2 a 7 y 7 a 12 meses.

CUADRO N° 22

Edad	2 a 7 m.	7 a 12 m.
<i>n.</i>	33	21
<i>P. A.</i>	7.6	7.7
<i>D. S.</i>	0.22	0.24
<i>E. S.</i>	0.04	0.05
<i>t.</i>	1.7	
<i>P.</i>	» 0.05	

El no presentar tampoco la edad influencia "significativa" sobre los valores del *D. C. M.* nos permite considerar una serie única de valores normales:

Diámetro corpuscular medio:

Sobre 54 determinaciones entre 2 y 12 meses obtenemos un promedio de 7,6 micrones; con *D. S.* = 0,24; *E. S.* = 0,03 micrones, y *C. V.* % = 3,1.

COMENTARIO.—1° Los factores *sexo*, *alimentación* y *edad* carecen de influencia "significativa" sobre los valores del *D. C. M.*

Sin embargo, creemos conveniente señalar que tanto en el factor *alimento* como en el factor *edad*, si bien las diferencias de los promedios no llegan a ser "significativas" sus valores se aproximan al límite crítico señalado por Fisher (*P.* = 0,05); y ello podría ser consecuencia de una anormal distribución de los valores que ocasionaría una superposición de influencias.

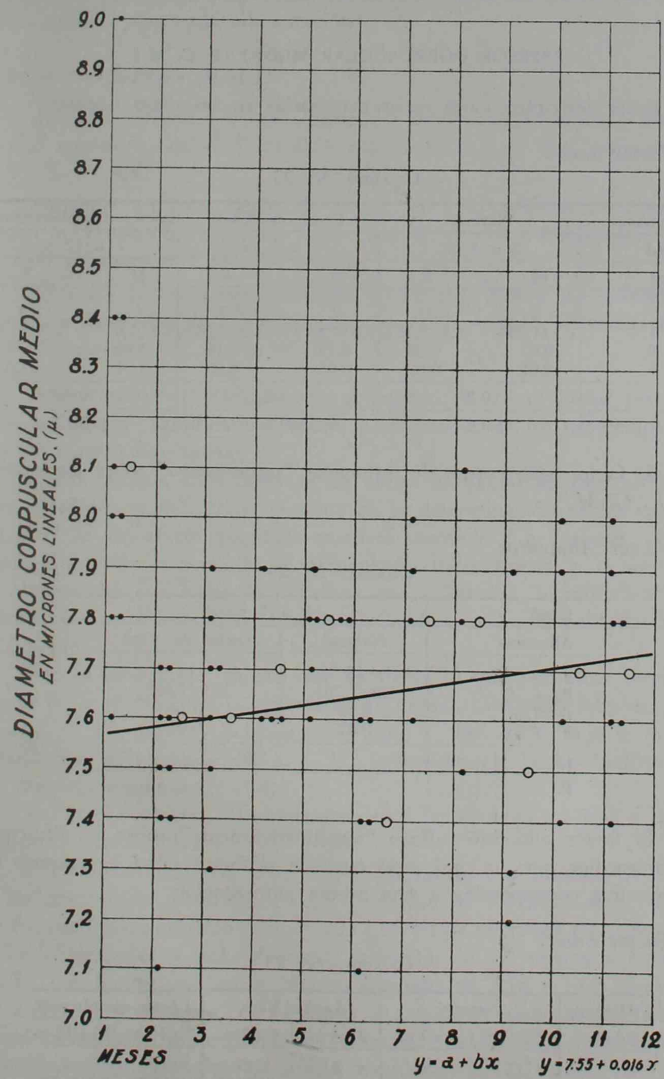
Así, por ejemplo, en el estudio del factor *alimento*, superpone su influencia el factor *edad*, puesto que en el intervalo de edad estudiado (2-7 meses), en los alimentados naturalmente predominan los valores del primer trimestre, mientras que en los alimentados artificialmente, a la inversa, predominan los valores del segundo trimestre. Y aún cuando hemos indicado que la edad no tiene influencia "significativa", como su valor se aproxima al límite de la significación, debemos suponer, por lo tanto, que alguna modificación imprime a los valores.

A su vez en el estudio del factor *edad* en el período de 2-7 meses predominan los valores correspondientes a los alimentados al pecho sobre los alimentados a leche de vaca.

Estas consideraciones nos señalan la necesidad de aumentar las poblaciones con mejor distribución a fin de dilucidar el grado de influencia que cada uno de estos factores tiene independientemente sobre los promedios.

2° La falta de influencia "significativa" de los factores estudiados

GRÁFICO Nº 3



nos permite establecer para el *D. C. M.* un promedio único normal de 7,6 micrones \pm 0,03 (*E.S.*) para el período de 2-12 meses, con límites máximo y mínimo normales de 8,1 y 7,1 micrones (\pm 2 *D. S.*).

ESPESOR CORPUSCULAR MEDIO (E. C. M.)

Estas determinaciones están expresadas en *micrones lineales*.

1º Factor Sexo:

CUADRO N° 23

Alimento	Natural		Leche de Vaca		Lácteo-complementario	
	2 a 7 m.		2 a 7 m.		7 a 12 m.	
Edad						
Sexo	M.	F.	M.	F.	M.	F.
<i>n.</i>	8	11	7	7	11	9
<i>P. A.</i>	1.7 (1,75)	1.8 (1,76)	1.8 (1,84)	1.9 (1,91)	1.7 (1,67)	1.7 (1,74)
<i>D. S.</i>	0.07	0.08	0.13	0.16	0.15	0.14
<i>E. S.</i>	0.02	0.02	0.05	0.06	0.04	0.05
<i>t.</i>	0.2		0.9		0.3	
<i>P.</i>	>0.8		>0.3		>0.7	

El factor sexo carece de influencia "significativa" sobre los valores del *E. C. M.*

2º Factor Alimento:

CUADRO N° 24

Edad	2 a 7 meses	
	Natural	Leche de Vaca
<i>n.</i>	19	14
<i>P. A.</i>	1.8 (1,76)	1.9 (1,88)
<i>D. S.</i>	0.08	0.14
<i>E. S.</i>	0.02	0.04
<i>t.</i>	3.0	
<i>P.</i>	<0.01	

El factor alimento influye "significativamente" sobre la diferencia de promedios, por lo cual para estudiar el factor edad agrupamos los valores que corresponden a una misma alimentación.

3º Factor Edad:

CUADRO N° 25

Alimento	Natural		Leche Vaca		Lácteo-complement.	
	2 a 4 m.	4 a 7 m.	2 a 4 m.	4 a 7 m.	7 a 10 m.	10 a 12 m.
<i>n.</i>	11	8	6	8	10	11
<i>P. A.</i>	1,8 (1,77)	1,7 (1,74)	1,9 (1,95)	1,8 (1,82)	1,7 (1,71)	1,7 (1,68)
<i>D. S.</i>	0,06	0,09	0,18	0,09	0,17	0,14
<i>E. S.</i>	0,02	0,03	0,07	0,03	0,05	0,04
<i>t.</i>	0.7		1.8		0.4	
<i>P.</i>	>0.4		0.1		0.7	

El factor edad en iguales condiciones de alimentación y en los intervalos de edad considerados carece de influencia "significativa", por lo tanto para el espesor corpuscular medio tendremos en cuenta un valor único normal para cada alimentación.

Espesor Corpuscular Medio:

Alimento natural (2-7 m). Sobre 19 determinaciones, un promedio de 1,8 micrones, con D. S. = 0,08 micrones; E. S. = 0,02 micrones y C. V. % = 4,4.

Alimento artificial (leche de vaca), (2-7 m). Sobre 14 observaciones un promedio de 1,9 micrones; con D. S. = 0,14 micrones; E. S. = 0,04 micrones, y C. V. % = 7,3.

Alimento lácteo complementario (7-12 m). Sobre 21 determinaciones un promedio de 1,7 micrones; con D. S. = 0,15 micrones; E. S. = 0,03 micrones, y C. V. % = 8,8.

COMENTARIO.—1º De acuerdo al cuadro N° 23 el *factor sexo* no tiene influencia "significativa" sobre la diferencia de los promedios del espesor corpuscular medio.

2º En cambio, cabe destacar un hecho particular en nuestras series y es la influencia del *factor alimento* en la determinación de los valores del E. C. M. En efecto, tomando nuestros casos de 2 a 7 meses, observamos que entre la serie de 19 alimentados naturalmente y la serie de 14 alimentados con leche de vaca hay una diferencia "significativa" de promedios, con valores más altos de E. C. M. para los alimentados artificialmente.

Esto es interesante, puesto que confirma lo que por otros caminos se sabe de la tendencia a la acidosis en los alimentados artificialmente (P. Gyorgy, en Pfaundler y Schlossmann, tomo I, pág. 381), que se manifestaría por un aumento del E. C. M. (esferocitosis), hecho confirmado por nuestros resultados.

3º Por el contrario, en nuestras series el *factor edad* no llega a tener influencia "significativa".

4º Podemos establecer para el E. C. M. entre 2 y 7 meses de edad en los *alimentados naturalmente* un promedio de 1,8 micrones \pm 0,02 (E. S.), con límites máximo y mínimo de 1,96 y 1,64 micrones (\pm 2 D. S.); en los *alimentados a leche de vaca*, promedio de 1,9 micrones \pm 0,04 (E. S.), con límites máximo y mínimo normales de 2,18 y 1,62 micrones (\pm 2 D. S.); y entre los 7 y 12 meses de edad con *alimentación lácteo-complementaria* un promedio de 1,7 micrones \pm 0,03 (E. S.) con límites normales máximo y mínimo de 2,0 y 1,4 micrones (\pm 2 D. S.).

VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO (V. C. M.)

Los valores de esta determinación se expresan en *micrones cúbicos*.

1º Factor Sexo:

CUADRO Nº 26

Alimento	Natural		Leche de Vaca		Lácteo-complementario	
	2 a 7 m.		2 a 7 m.		7 a 12 m.	
Edad						
Sexo	M.	F.	M.	F.	M.	F.
<i>n.</i>	16	16	15	8	13	14
<i>P. A.</i>	84	84	85	86	80	80
<i>D. S.</i>	5.87	5.03	7.89	3.56	3.73	3.73
<i>E. S.</i>	1.5	1.3	2.0	1.3	1.0	1.0
<i>t.</i>	0		0.3		0	
<i>P.</i>	1		>0.7		1	

El sexo no tiene influencia "significativa" sobre los valores del V. C. M. por lo cual no vamos a considerarlo al estudiar el factor alimento.

2º Factor Alimento:

CUADRO Nº 27

Edad	2 a 7 meses	
	Natural	Leche de Vaca
<i>n.</i>	32	23
<i>P. A.</i>	84	85
<i>D. S.</i>	5.29	6.65
<i>E. S.</i>	0.9	1.4
<i>t.</i>	0.6	
<i>P.</i>	>0.5	

Dado que el factor alimento a igual que el sexo no tienen influencia "significativa", agrupamos los valores por edad.

3º Factor Edad:

Exponemos a continuación la distribución mensual de los valores del V. C. M. en el intervalo de edad comprendido entre 1 y 12 meses, sin tener en cuenta ni el sexo ni el alimento.

CUADRO Nº 28

Edad Meses	1 a 2	2 a 3	3 a 4	4 a 5	5 a 6	6 a 7	7 a 8	8 a 9	9 a 10	10 a 11	11 a 12
<i>n.</i>	11	15	8	10	10	12	6	4	4	4	9
<i>P. A.</i>	98	83	86	85	88	83	82	79	78	79	80
<i>D. S.</i>	9.6	4.7	2.8	8.2	5.1	6.3	5.9	1.1	2.8	2.6	3.3
<i>E. S.</i>	2.9	1.2	1.0	2.6	1.6	1.8	2.6	0.6	1.4	1.3	1.1
<i>C. V. %</i>	9.8	5.7	3.3	9.6	5.7	7.6	7.2	1.4	3.6	3.2	4.2

Establecemos dos grandes períodos de edad de 2-7 m y 7-12 m para estudiar comparativamente la diferencia de sus promedios, y cuyos resultados se consignan en el cuadro N° 29.

CUADRO N° 29

Edad	2 a 7 m.	7 a 12 m.
n.	55	27
P. A.	85	80
D. S.	5.83	3.60
E. S.	0.8	0.5
t.	5.3	
P.	« 0.01	

Visto que la diferencia de promedios muestra una influencia altamente "significativa" de la edad sobre los valores del *V. C. M.* procedemos a reunir éstos en períodos más cortos.

CUADRO N° 30

Edad	2 a 4 m.	4 a 6 m.	6 a 9 m.	9 a 12 m.
n.	23	20	22	17
P. A.	84	87	82 (81,8)	79 (79,3)
D. S.	4.2	6.8	5.6	3.0
E. S.	0.9	1.5	1.2	0.7
t.	1.0		1.8	
P.	0.3		>0.05	

Dada la falta de influencia "significativa" de la edad en los períodos últimamente considerados, podemos agrupar los valores por semestre (2-6 m) y (6-12 m) para los cuales consideramos como cifras normales:

Volumen Corpuscular Medio:

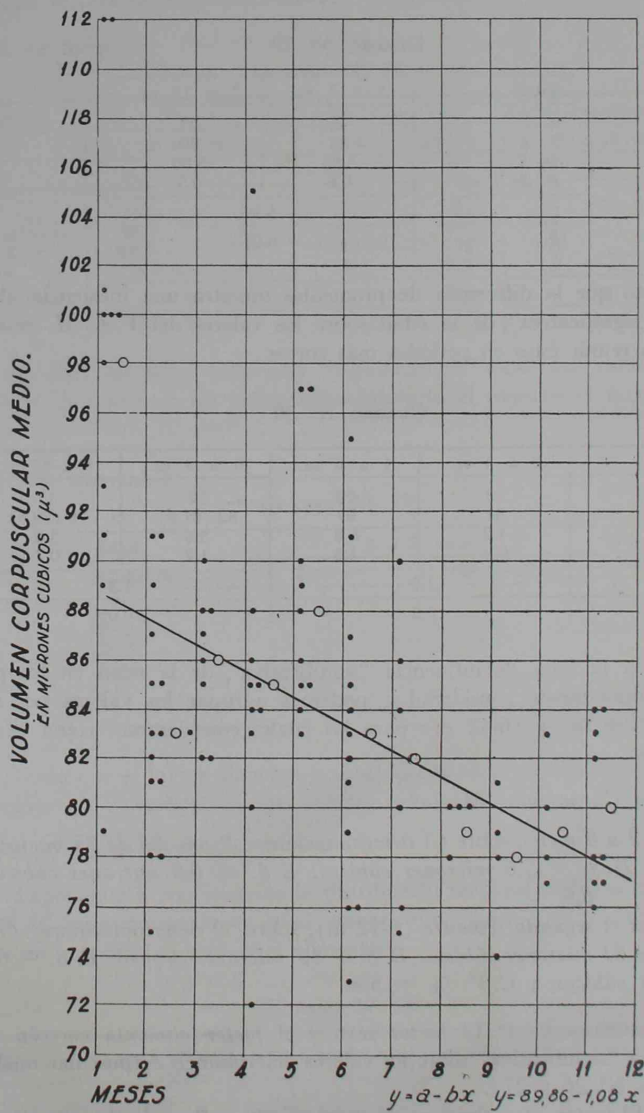
De 2 a 6 meses, sobre 43 determinaciones: Promedio de 85 micrones cúbicos; D. S. = 5,6 micrones cúbicos; E. S. = 0,8 micrones cúbicos; C. V. % = 6,6.

Para el segundo semestre (6-12 m), sobre 39 determinaciones: Promedio de 81 micrones cúbicos; D. S. = 4,7 micrones cúbicos; E. S. = 0,7 micrones cúbicos, y C. V. % = 5,8.

COMENTARIO.—1° El factor sexo y el factor alimento carecen de influencia "significativa" sobre los valores del volumen corpuscular medio (cuadros N° 26 y 27).

2° El factor edad tiene en cambio una alta influencia "significativa" en lo que respecta a la diferencia de promedios entre el primer y segundo semestre de la vida, no permitiendo una agrupación global de los

GRÁFICO N° 4



valores estudiados. Analizado el factor edad en períodos más cortos, bimestres y trimestres (cuadro N° 30), no resultan diferencias “significativas” por lo cual establecemos como valores normales los obtenidos en los semestres respectivos.

Para el primer semestre (2-6 m) un promedio de 85 micrones cúbicos $\pm 0,8$ (E. S.) con límites máximo y mínimo de 96 y 74 micrones cúbicos (± 2 D. S.); y para el segundo semestre un promedio de 81 micrones cúbicos $\pm 0,7$ (E. S.) con límites máximo y mínimo normal de 90 y 72 micrones cúbicos (± 2 D. S.).

3° El *V. C. M* desciende progresivamente en el período de edad comprendido entre 2 y 12 meses; y ello es la resultante de la trayectoria seguida por los dos términos usados en su cálculo; el volumen globular relativo (hematocrito) que como numerador permanece más o menos constante, y el número de glóbulos rojos que como denominador aumenta gradualmente y en forma “significativa” (gráfico N° 4).

HEMOGLOBINA (Hb)

Las cifras de hemoglobina se expresan en gramos por ciento de sangre.

1° Factor Sexo:

CUADRO N° 31

Alimento	Natural		Leche de Vaca		Lácteo-complementario	
	2 a 7 m.		2 a 7 m.		7 a 12 m.	
Sexo	M.	F.	M.	F.	M.	F.
<i>n.</i>	8	13	9	8	22	27
<i>P. A.</i>	12.4	12.5	12.3	12.4	12.2	12.1
<i>D. S.</i>	0.76	0.90	1.12	0.61	0.42	0.41
<i>E. S.</i>	0.3	0.2	0.4	0.2	0.09	0.08
<i>t.</i>	0.3		0.2		0.8	
<i>P.</i>	>0.7		>0.8		>0.4	

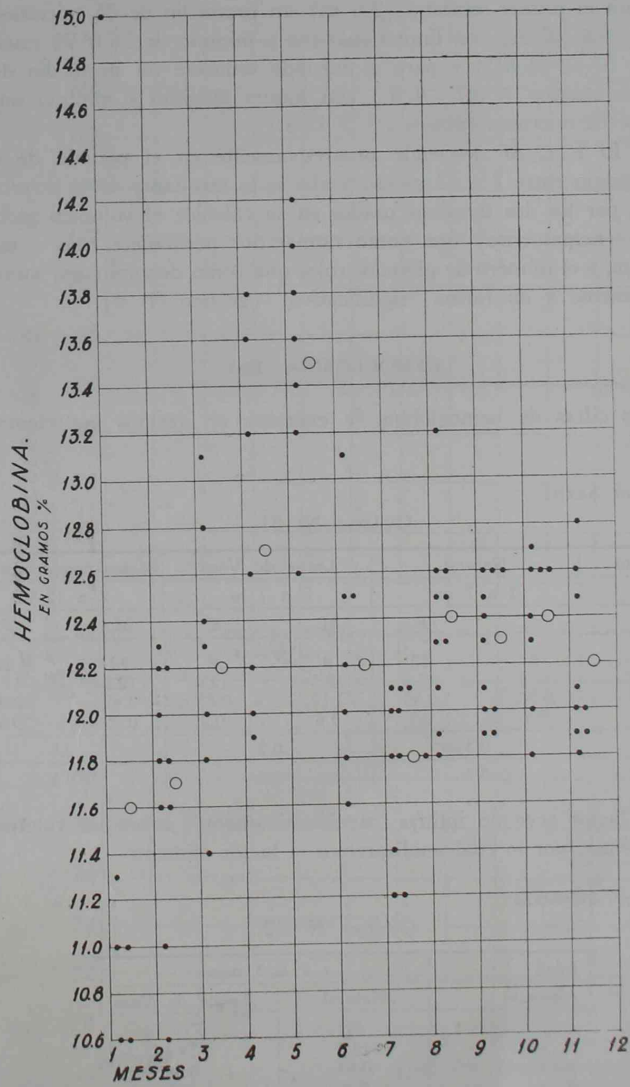
El factor *sexo* no influye “significativamente” sobre los valores de hemoglobina, por lo cual analizaremos el factor alimento.

2° Factor Alimento:

CUADRO N° 32

Edad	2 a 7 meses	
	Natural	Leche de Vaca
<i>n.</i>	21	17
<i>P. A.</i>	12.5	12.4
<i>D. S.</i>	0.84	0.89
<i>E. S.</i>	0.2	0.2
<i>t.</i>	0.3	
<i>P.</i>	>0.7	

GRÁFICO Nº 5



El factor *alimento* carece también de influencia “significativa” sobre las cifras de hemoglobina en el intervalo de edad 2-7 meses, por lo cual prescindimos de los dos factores anteriores para estudiar el factor *edad*.

3º *Factor Edad*:

Consignaremos en primer término la distribución mensual de los valores de Hb.

CUADRO Nº 33

Edad Meses	1 a 2	2 a 3	3 a 4	4 a 5	5 a 6	6 a 7	7 a 8	8 a 9	9 a 10	10 a 11	11 a 12
n. . .	6	10	7	7	7	7	11	10	11	8	9
P. A.	11.6	11.7	12.2	12.7	13.5	12.2	11.8	12.4	12.3	12.4	12.2
D. S.	1.69	0.55	0.58	0.78	0.54	0.51	0.35	0.40	0.30	0.32	0.36
E. S.	0.7	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1	0.09	0.1	0.1
C. V. %	14.6	4.7	4.7	6.1	4.0	3.9	3.0	3.2	2.4	2.5	2.9

Dado el desarrollo de la curva de promedios mensuales (ver gráfico Nº 5), no efectuaremos un estudio de “significación” de este factor, por considerar que en este caso particular el número de nuestras determinaciones es insuficiente para ello.

Entre tanto y en forma provisoria consideraremos como normales los valores mensuales consignados en el cuadro Nº 33.

COMENTARIO.—1º Como sucede con los eritrocitos el *factor sexo* y el *factor alimento* no tienen influencia “significativa” en las cifras de hemoglobina.

2º Con respecto al *factor edad* la observación del gráfico de promedios mensuales (gráfico Nº 5), revela que los valores ascienden progresivamente desde el primero al sexto mes de vida (11,6 a 13,5 g); entre el sexto y octavo mes se produce una brusca caída hasta alcanzar casi el valor inicial (11,8 g %), para ascender levemente y mantenerse más o menos constante en el transcurso del último cuatrimestre (12,3 g %).

COEFICIENTE HEMOGLOBINICO CORPUSCULAR MEDIO (C. H. C. M.)

Los valores de este coeficiente se expresan en *micro-microgramos*.

1º *Factor Sexo*:

CUADRO Nº 34

Alimento	Natural		Leche de Vaca		Lácteo-complementario	
	2 a 7 m.		2 a 7 m.		7 a 12 m.	
Edad						
Sexo	M.	F.	M.	F.	M.	F.
n.	8	13	9	8	12	14
P. A.	29	29	29	30	27	27
D. S.	1.73	1.80	2.15	1.46	1.51	1.75
E. S.	0.6	0.5	0.7	0.5	0.4	0.5
t.	0		1.1		0	
P.	1		0.3		1	

El análisis del cuadro anterior nos muestra la falta de influencia "significativa" del *sexo* sobre los valores del *C.H.C.M.*; ello permite analizar el factor alimento prescindiendo de aquel factor.

2º Factor Alimento:

CUADRO Nº 35

Edad	2 a 7 meses	
	Natural	Leche de Vaca
<i>n.</i>	21	17
<i>P. A.</i>	29 (28,8)	29 (29,5)
<i>D. S.</i>	1.70	1.97
<i>E. S.</i>	0.4	0.5
<i>t.</i>	1.2	
<i>P.</i>	0.2	

El factor *alimento* carece también de influencia "significativa" sobre la diferencia de promedios, por lo cual pasamos a estudiar el factor edad.

3º Factor Edad:

Expondremos a continuación la distribución mensual de los valores del *C.H.C.M.*

CUADRO Nº 36

Edad Meses	1 a 2	2 a 3	3 a 4	4 a 5	5 a 6	6 a 7	7 a 8	8 a 9	9 a 10	10 a 11	11 a 12
<i>n.</i>	6	10	7	7	7	7	5	4	4	4	9
<i>P. A.</i>	31	29	28	29	30	28	26	28	26	27	26
<i>D. S.</i>	3.66	2.26	1.29	1.53	1.73	1.41	1.50	0.82	1.41	1.91	1.84
<i>E. S.</i>	1.5	0.7	0.5	0.6	0.6	0.5	0.7	0.4	0.7	0.9	0.6
<i>C. V. %</i>	11.8	7.9	4.6	5.3	5.8	5.0	5.8	2.9	5.4	7.1	7.1

Para estudiar la influencia de la edad sobre los valores del *C.H.C.M.* agruparemos a éstos, como ya lo estableciéramos anteriormente, en dos series de 2 a 7 meses y de 7 a 12 meses.

CUADRO Nº 37

Edad	2 a 7 m.	7 a 12 m.
<i>n.</i>	38	26
<i>P. A.</i>	29 (29,1)	27 (26,7)
<i>D. S.</i>	1.81	1.57
<i>E. S.</i>	0.3	0.3
<i>t.</i>	5.7	
<i>P.</i>	« 0.01	

El análisis del cuadro Nº 37 muestra la influencia altamente "significativa" de la edad sobre los valores del *C.H.C.M.* en los períodos

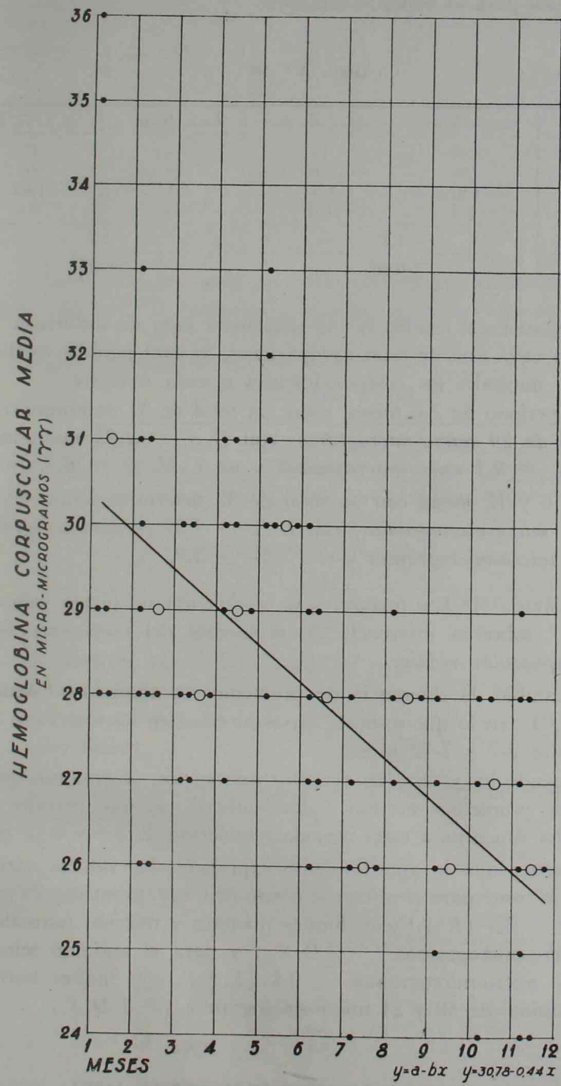


GRÁFICO Nº 6

considerados. De acuerdo a ello reagrupamos los valores en intervalos más cortos de edad 2 a 4 y 4 a 6 meses para el primer semestre y 6 a 9 y 9 a 12 meses para el segundo semestre.

CUADRO N° 38

Edad	2 a 4 m.	4 a 6 m.	6 a 9 m.	9 a 12 m.
n.	17	14	16	17
P. A.	29	30	27	26
D. S.	1.92	1.54	1.57	1.69
E. S.	0.5	0.4	0.4	0.4
t.	1.7		1.7	
P.	>0.05		>0.05	

Los resultados del cuadro N° 38 señalan la falta de influencia "significativa" en cada una de estas agrupaciones, lo cual permite establecer como valores normales los correspondientes a cada semestre.

Para el período de 2-6. meses, sobre un total de 31 determinaciones, un promedio de 29 micro-microgramos con D. S. = 1,85 micro-microgramos; E. S. = 0,3 micro-microgramos y un C. V. % = 6,3.

Y entre 6 y 12 meses con un total de 33 determinaciones, un promedio de 27 micro-microgramos; con D. S. = 1,59 micro-microgramos; E. S. = 0,3 micro-microgramos y C. V. % = 5,9.

COMENTARIO.—1° Los factores sexo y alimento no tienen influencia "significativa" sobre la diferencia de promedios del coeficiente hemoglobínico corpuscular medio.

2° En cambio, la diferencia de promedios es altamente "significativa" ($P \ll 0,01$) en lo que respecta al factor edad en los intervalos comprendidos entre 2-7 y 7-12 meses.

Reagrupando los valores en períodos más cortos, observamos que las diferencias de promedios no son "significativas", lo que permite establecer un valor único para cada período establecido de 2-6 y 6-12 meses.

3° De acuerdo a lo anteriormente expresado, los valores normales del C. H. C. M. son: para el primer semestre (2-6 m), promedio 29 micro-microgramos $\pm 0,3$ (E. S.) con límites máximo y mínimo normales de 33 y 25 micro-microgramos (± 2 D. S.), y para el segundo semestre, promedio 27 micro-microgramos $\pm 0,3$ (E. S.), con límites normales máximo y mínimo de 30 y 24 micro-microgramos (± 2 D. S.).

CONCENTRACION HEMOGLOBINICA CORPUSCULAR MEDIA (C. H.)

Los valores de esta determinación se expresan en gramos de hemoglobina por cien centímetros cúbicos de glóbulos rojos (g %).

1º Factor Sexo:

CUADRO Nº 39

Alimento	Natural		Leche de Vaca		Lácteo-complementario	
	2 a 7 m.		2 a 7 m.		7 a 12 m.	
Edad						
Sexo	M.	F.	M.	F.	M.	F.
n.	8	13	9	8	12	14
P. A.	34	34	34	35	34	33
D. S.	1.60	2.16	1.41	2.07	1.44	1.73
E. S.	0.6	0.6	0.5	0.7	0.4	0.5
t.	0		1.2		1.6	
P.	1		>0.2		>0.1	

Como el factor sexo no tiene influencia "significativa" sobre los valores de la C. H. pasamos a estudiar el factor alimento.

2º Factor Alimento:

CUADRO Nº 40

Edad	2 a 7 meses	
	Natural	Leche de Vaca
n.	21	17
P. A.	34	34
D. S.	1.92	1.83
E. S.	0,4	0.4
t.	0	
P.	1	

El alimento carece de influencia "significativa", por lo cual pasamos a estudiar el factor edad.

3º Factor Edad:

A continuación expondremos la distribución mensual de los valores por nosotros encontrada.

CUADRO Nº 41

Edad Meses	1 a 2	2 a 5	5 a 4	4 a 5	5 a 6	6 a 7	7 a 8	8 a 9	9 a 10	10 a 11	11 a 12
n.	6	10	7	7	7	7	5	4	4	4	9
P. A.	32	35	33	35	35	33	32	35	34	33	33
D. S.	5.19	1.70	1.58	1.58	1.68	1.68	1.66	0.82	0.82	1.82	1.41
E. S.	2.1	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.4	0.4	0.9	0.5
C. V. %	16.2	4.8	4.8	4.5	4.8	5.1	5.2	2.3	2.4	5.5	4.3

Con el objeto de estudiar la influencia del factor edad, agruparemos los valores en dos series de 2 a 7 y de 7 a 12 meses con el fin de establecer si la diferencia de sus promedios es o no "significativa".

CUADRO N° 42

Edad	2 a 7 m.	7 a 12 m.
n.	38	26
P. A.	34 (34.3)	33 (33.5)
D. S.	1.82	1.63
E. S.	0.29	0.32
t.	1.86	
P.	» 0.05	

El análisis del cuadro N° 42 nos señala la falta de influencia “significativa” del factor edad, por lo tanto podemos agrupar en una sola serie los valores de la C. H. y establecerlos como normales.

Concentración Hemoglobínica Corpuscular Media:

En el período de edad de 2 a 12 meses sobre 64 determinaciones fijamos un promedio de 34 g %; D. S. = 1,79 g %; E. S. = 0,2 g % y C. V. % = 5,3.

COMENTARIO.—Los factores *sexo*, *alimentación* y *edad* no tienen influencia “significativa” sobre los valores de la concentración hemoglobínica corpuscular media, lo cual nos permite asignarle un valor único a todo el período de 2 a 12 meses con un promedio de 34 g % \pm 0,2 (E. S.), y con límites normales máximo y mínimo de 37 y 31 g % (\pm 2 D. S.).

(Continuará).



TRILOGÍA DEL LINFEDEMA EN PEDIATRÍA

Autores: Lic. Doris Braun, Dr. Cristóbal M. Papendieck
Diseño Gráfico: Marina Papendieck

¿Existe realmente el linfedema en pediatría? ¿Cómo y por qué?

El linfedema es un signo de enfermedad. Está presente en más de 140 síndromes. Como signo está definido con poca claridad. El diálogo sobre el tema con los niños y sus padres es complejo, por falta de consenso o respaldo académico seguro... Muchos pacientes viven toda su vida sin un diagnóstico, sin un fundamento lógico que permita su atención básica.

Por ello, nació *Trilogía del Linfedema en Pediatría*, para recorrer juntos el camino del linfedema, en distintos niveles de su atención, como un cuento –de verdad– con ilustraciones en sus “paso páginas” que hablan de la paciencia, la verdad, la voluntad y el tiempo, con imágenes que apelan a lo posible, y todo a través del diálogo con un personaje que se escapó, con creatividad, de nuestra imaginación, para relatar el tema, con palabras de los niños, y recordar el origen mitológico de “linfa ninfa”. Este término greco-romano, que explica el nombre, no tiene otra identificación, salvo el agua cristalina que corre sobre cantos rodados en los arroyos de montaña, y las costas mediterráneas, en cuyas orillas danzaban las ninfas. Aun así, la linfa no es cristalina, como un detalle más de este mensaje misterioso.

La Pequeña Linfa puede explicar así, el mensaje sobre su propia identidad, haciendo las cosas más sencillas. Angi y Cristobalito identifican al Grupo Angiopediatria, en su intención de hacer posible el camino a recorrer. La Pequeña Linfa explica con vocación, el complejo contexto del acontecer y la *Crónica del linfedema en pediatría* relata los distintos capítulos sobre el linfedema, con sencillez; la crónica es, a su vez, el resultado del tiempo.

Es un resumen de los últimos 50 años de este suceso linfológico que comprende a grupos tan disímiles como la podoconiosis, la filariasis, la banda electromagnética con lipoatrofia y el linfedema primario. La situación está presente y es dominante también en los síndromes de sobrecrecimiento por mutación del gen *PIK3CA* (PROS, por su sigla en inglés), entre ellos el síndrome Clove, en los síndromes de Cobb y Cockett, en la agenesia regional de troncos venosos esenciales y en los síndromes vasculares combinados, ya incluso, bien cerca de la oncología pediátrica.

La biotecnología ha hecho hoy posibles muchas cosas. Ver todo, medir todo, interpretar mucho y resolver, algo. Pero resolver. Este es un mensaje inquieto oculto en estas “paso páginas”, que cuando las hojas caen, con los colores del tiempo, son para quedarse, aspecto misterioso que sugiere leer, al menos dos veces, el simple texto de la *Trilogía del Linfedema en Pediatría*.

Un regalo posible, de un pediatra para su paciente... con linfedema.

Cristóbal M. Papendieck

El diagnóstico de encefalitis inmune por anticuerpos anti-receptor del NMDA relacionada con la infección por SARS-CoV-2, requiere documentación de la infección por COVID-19 temporalmente asociada

Leímos con interés el artículo de Luizaga *et al.* sobre un niño de aproximadamente dos años, previamente sano, que desarrolló movimientos anormales, caídas y debilidad facial unilateral recurrente.¹ Los estudios hospitalarios 48 horas después del inicio no revelaron una causa explicable, por lo que fue dado de alta luego de 24 horas.¹ Debido a que las manifestaciones progresaron durante los días siguientes, y debido a que además había desarrollado disfagia, fue hospitalizado por segunda vez a los 14 días del inicio de los síntomas.¹ El nuevo plan de estudio reveló tetraparesia, coreoatetosis, distonía, afasia, episodios de llanto, irritabilidad y disfagia.¹ Con bandas oligoclonales positivas, actividad delta difusa en la electroencefalografía (EEG) y anticuerpos elevados contra el receptor de N-metil-d-aspartato (NMDAR) en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR), el paciente fue diagnosticado con encefalitis autoinmune.¹ Debido a que los anticuerpos IgG e IgM contra el SARS-CoV-2 fueron positivos en el suero, la encefalitis autoinmune se interpretó como provocada por una infección previa por el SARS-CoV-2.¹ La recuperación parcial pudo lograrse después de 18 días de hospitalización con esteroides, inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), fisioterapia, fonoaudiología y terapia ocupacional.¹ El estudio es prometedor, pero plantea preocupaciones que deben ser discutidas.

No estamos de acuerdo en que exista una relación causal entre el SARS-CoV-2 y la encefalitis inmune positiva para NMDAR. Los anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 pueden persistir hasta 7 meses después de la infección² y se ha informado que los anticuerpos IgM contra el SARS-CoV-2 persisten hasta 8 meses después de la infección aguda.³ Suponiendo que estos anticuerpos en el suero del paciente índice ya se hayan producido varios meses antes, es bastante improbable una relación causal entre el SARS-CoV-2 y la encefalitis inmune. Solo que, si asumimos una infección por SARS-CoV-2 poco antes del inicio de la inmunoencefalitis, sería concebible una relación causal. Sin embargo, no hubo indicaciones clínicas para una infección sintomática por SARS-CoV-2 poco antes del inicio de la encefalitis inmune.

Además, no es comprensible por qué el plan de estudios más amplios, no comenzó antes de las dos semanas posteriores al inicio de las manifestaciones progresivas. Deberíamos saber por qué los estudios durante la primera hospitalización se limitaron a análisis de sangre e imágenes y por qué no se continuó con otros estudios.

Tampoco se menciona qué tipo de tomografía se realizó en la visita inicial al hospital 48 horas después del inicio de las alteraciones neurológicas¹ ni se indica si se aplicó o no medio de contraste. Deberíamos ser informados si al paciente se le ha realizado una resonancia magnética (RM) o una tomografía computarizada (TCC) cerebral y si se aplicó o no medio de contraste. En un niño previamente sano que experimentó caídas, debilidad facial intermitente y movimientos anormales, está justificado hacer todos los esfuerzos posibles para aclarar la causa de tales anomalías.

Existe una discrepancia entre la primera y la segunda evaluación.¹ Inicialmente, el paciente fue descrito con "movimientos anormales". Dado que el paciente fue diagnosticado con ataxia aguda en el primer hospital, asumimos que los movimientos anormales se interpretaron como ataxia. Sin embargo, durante la segunda hospitalización el diagnóstico fue coreoatetosis. Esta discrepancia debería ser resuelta. Particularmente, debemos saber si hubo un cambio en la presentación clínica o si los "movimientos anormales" fueron inicialmente malinterpretados como ataxia. Tampoco está claro qué tipo de distonía se diagnosticó en el paciente índice.

En general, este interesante estudio tiene limitaciones que cuestionan los resultados y su interpretación. Aclarar estas debilidades fortalecería las conclusiones y podría mejorar el estudio. En un niño con anomalías cerebrales progresivas, es crucial que se haga todo lo posible para aclarar la causa de estas anomalías lo antes posible.

Josef Finsterer 

ORCID: 0000-0003-2839-7305

Neurology & Neurophysiology Center, Vienna, Austria.

Correspondencia: Josef Finsterer: ffigs1@yahoo.de

REFERENCIAS

1. Adauto Luizaga J, Costa Almar F, Zwirner A, Fernández Polivanoff ML, et al. Encefalitis inmunomediada en un niño con antecedente de infección por SARS-CoV-2. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):e183-6.

- den Hartog G, Vos ERA, van den Hoogen LL, van Boven M, et al. Persistence of Antibodies to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Relation to Symptoms in a Nationwide Prospective Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(12):2155-62.
- Bichara CDA, Amoras ESG, Vaz GL, Bichara CNC, et al. Persistence of Anti-SARS-CoV-2 IgM Antibody up to 8 Months Post-COVID-19. *Case Rep Clin Med.* 2021;10(9):227-31.

En respuesta

Posibilidad de relación temporal entre la infección por SARS-CoV-2 y desarrollo de encefalitis inmunomediada

Señor Editor:

Agradecemos a J. Finsterer su carta referida a nuestro trabajo.¹ Valoramos que haya analizado nuestro artículo y alentamos el debate a partir del mismo. Responderemos a los puntos señalados por el autor en el mismo orden en que fueron enumerados.


Si bien la bibliografía establece que los anticuerpos contra SARS-CoV-2 pueden permanecer detectables en sangre durante varios meses, si tenemos en cuenta que el primer caso de Covid-19 en Argentina fue confirmado el 3 de marzo de 2020² y el dosaje de anticuerpos en nuestro paciente se realizó el 2 de julio de 2020, es razonable sospechar que la infección precedió al desarrollo de la encefalitis por un período breve de tiempo. Si se analiza la incidencia de las infecciones en ese período, es más probable que la infección haya sido en algún momento más cercano al mes de julio que al mes de marzo.^{2,3}

La investigación clínica ha demostrado que la encefalitis autoinmune postviral es un mecanismo de enfermedad establecido. La generación de anticuerpos inducida por virus podría ser un mecanismo generalizado que no se limita al virus herpes simple y a los anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR).⁴

La ausencia de un cuadro clínico sugestivo de infección aguda por SARS-CoV-2 no descarta la posibilidad de la misma. Un 21 % de los casos confirmados en pediatría en nuestro país han sido

descritos como asintomáticos,³ y se sospecha una prevalencia mayor aún en pacientes pediátricos asintomáticos en los que no se realizó la pesquisa. Por ello, desestimar la posible asociación temporal entre la infección pasada y el cuadro clínico actual, podría constituir un error por nuestra parte.

Respecto a la falta de realización de estudios complementarios extensivos al inicio del cuadro, se debe considerar que la atención inicial del paciente se realizó en otra institución. Por último, la descripción de las manifestaciones clínicas iniciales fue realizada en base a la información que proveyeron los padres del paciente. Entendemos que no hay discrepancia, ya que no describimos una evaluación clínica previa a la nuestra. En el reporte se detalló la topografía de las distonías, que fueron interpretadas como secundarias a la encefalitis.

Ramiro F. Suárez 

Santiago Rossi 

Jhoanna Aduato Luizaga 

Departamento de Medicina,
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Ramiro F. Suárez: suarezramirof@gmail.com

REFERENCIAS

- Aduato Luizaga J, Costa Almar F, Zwirner A, Fernández Polivanoff ML, et al. Encefalitis inmunomediada en un niño con antecedente de infección por SARS-CoV-2. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):e183-6.
- Argentina. Ministerio de Salud. Sala de Situación COVID-19 Nuevo Coronavirus 2019 Novedades al 01/07- 18 hs. SE 27 [Acceso: 10 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/sala_covid_01-07-se27.pdf
- Gentile Á, Juárez MV, Romero Bollón L, Cancellara AD, et al. Estudio multicéntrico de casos confirmados de COVID-19: datos preliminares de 2690 pacientes pediátricos en Argentina durante el primer año de la pandemia. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(2):80-8.
- Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(3):327-33.

Diagnosing SARS-CoV-2 related NMDAR-positive immune encephalitis requires documentation of a time-linked COVID-infection

We read with interest the article by Luizaga et al. about a two years old, previously healthy male who developed abnormal movements, falls, and recurrent unilateral facial weakness.¹ Hospital work-up 48 hours after onset did not disclose an explainable cause, why he was discharged again after 24 hours.¹ Because manifestations progressed over the next days, and because he additionally had developed dysphagia, he was hospitalised a second time 14 days after onset of symptoms.¹ The second work-up revealed quadraparesis, choreo-athetosis, dystonia, aphasia, episodes of crying, irritability, and dysphagia.¹ Upon positive oligoclonal bands, diffuse delta-activity on electroencephalography (EEG), and elevated antibodies against the N-methyl-d-aspartate receptor (NMDAR) in the serum and cerebrospinal fluid (CSF), the patient was diagnosed with autoimmune encephalitis.¹ Because IgG and IgM antibodies against SARS-CoV-2 were positive in the serum, autoimmune encephalitis was interpreted as driven by a previous SARS-CoV-2 infection.¹ Partial recovery could be achieved after 18 days of hospitalisation upon steroids, intravenous immunoglobulins (IVIGs), physiotherapy, speech therapy, and occupational therapy.¹ The study is promising but raises concerns that should be discussed.


We disagree that there is a causal relation between SARS-CoV-2 and NMDAR positive immune encephalitis. IgG antibodies against SARS-CoV-2 can persist up to 7 months after the infection² and IgM antibodies against SARS-CoV-2 have been reported to persist up to 8 months after the acute infection.³ Assuming that these antibodies in the serum of the index patient were produced already several months earlier, a causal relation between SARS-CoV-2 and immune encephalitis is rather unlikely. Only, if we assume a SARS-CoV-2 infection shortly prior to onset of immune-encephalitis, a causal relation would be conceivable. However, there were no clinical indications for a symptomatic SARS-CoV-2 infection shortly before onset of immune encephalitis.

Furthermore, it is not understandable why the comprehensive diagnostic work-up did not start earlier than two weeks after onset of the progressive manifestations. We should know why

diagnostic work-up during the first hospitalisation was limited to blood tests and imaging and why no forced work-up was pursued. It is also not mentioned which type of tomography was carried out at the initial visit to the hospital 48 hours after onset of the neurological abnormalities.¹ It is also not indicated if contrast medium was applied or not. We should be informed if the patient had undergone a cerebral magnetic resonance imaging (MRI) or a cerebral computed tomography (CCT) scan and if contrast medium was applied or not. In a previously healthy child who experienced falls, intermittent facial weakness, and abnormal movements, it is justified to make every conceivable effort to clarify the cause of such abnormalities.

There is a discrepancy between the first and the second evaluation.¹ Initially, the patient was described with “abnormal movements.” Since the patient was diagnosed with acute ataxia in the first hospital, we assume that the abnormal movements were interpreted as ataxia. However, during the second hospitalisation the patient was diagnosed with chore-athetosis. This discrepancy should be solved. Particularly, we should know if there was a change in the clinical presentation or if “abnormal movements” were initially misinterpreted as ataxia. It is also unclear, which type of dystonia was diagnosed in the index patient.

Overall, the interesting study has limitations that call the results and their interpretation into question. Clarifying these weaknesses would strengthen the conclusions and could improve the study. In a child with progressive cerebral abnormalities it is crucial that every effort is made to clarify the cause of these abnormalities as soon as possible.

Josef Finsterer 

Neurology & Neurophysiology Center,
Vienna, Austria.

E-mail address: Josef Finsterer: ffigs1@yahoo.de

REFERENCES

1. Adauto Luizaga J, Costa Almar F, Zwirner A, Fernández Polivanoff ML, et al. Encefalitis inmunomediada en un niño con antecedente de infección por SARS-CoV-2. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):e183-6.
2. den Hartog G, Vos ERA, van den Hoogen LL, van Boven M, et al. Persistence of Antibodies to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Relation to Symptoms in a Nationwide Prospective Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(12):2155-62.

3. Bichara CDA, Amoras ESG, Vaz GL, Bichara CNC, et al. Persistence of Anti-SARS-CoV-2 IgM Antibody up to 8 Months Post-COVID-19. *Case Rep Clin Med.* 2021;10(9):227-31.

In answer

Possibility of a temporal relationship between SARS-CoV-2 infection and the development of immune-mediated encephalitis

Mr. Editor:

We thank J. Finsterer for his comments regarding our article.¹ We appreciate your feedback on our article and would like to encourage discussion as from your input. We will address the points raised by the author in the same order in which they were listed.


Although the literature establishes that SARS-CoV-2 antibodies may remain detectable in blood for several months, if we consider that the first case of Covid-19 in Argentina was confirmed on March 3rd, 2020² and that in our patient the serological test to detect antibodies was performed on July 2nd, 2020, it is reasonable to suspect that the infection preceded the development of encephalitis by a short period of time. Looking at the incidence of infections during this period, it is more likely that the infection was at some time closer to July than to March.^{2,3}


Clinical research has shown that postviral autoimmune encephalitis is an established mechanism of disease. The production of virus-induced antibodies might be a generalized mechanism not limited to the herpes simplex virus and to the anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) antibodies.⁴

The absence of clinical manifestations suggestive of acute SARS-CoV-2 infection does not rule it out. In our country, 21% of confirmed pediatric cases have been described as asymptomatic,³ and an even higher prevalence is suspected among asymptomatic pediatric patients

in whom screening was not performed. Therefore, ignoring the possible temporal association between the past infection and the current clinical features could be an error on our side.

Regarding failure to perform extensive ancillary tests at the onset of clinical signs and symptoms, it is worth pointing out that the patient's initial care was provided at another facility. Last but not least, early clinical manifestations were described on the basis of the information provided by the patient's parents. We understand that there is no disagreement, since we are not describing a clinical evaluation preceding ours. The report detailed the topography of dystonia regarded as secondary to encephalitis.

Ramiro F. Suárez 

Santiago Rossi 

Jhoanna Adauro Luizaga 

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

E-mail address: Ramiro F. Suárez:
suarezramirof@gmail.com

REFERENCES

1. Adauro Luizaga J, Costa Almar F, Zwirner A, Fernández Polivanoff ML, et al. Encefalitis inmunomediada en un niño con antecedente de infección por SARS-CoV-2. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):e183-6.
2. Argentina. Ministerio de Salud. Sala de Situación COVID-19 Nuevo Coronavirus 2019 Novedades al 01/07- 18 hs. SE 27 [Accessed on: August 10th, 2022. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/sala_covid_01-07-se27.pdf
3. Gentile Á, Juárez MV, Romero Bollón L, Cancellara AD, et al. Estudio multicéntrico de casos confirmados de COVID-19: datos preliminares de 2690 pacientes pediátricos en Argentina durante el primer año de la pandemia. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(2):80-8.
4. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(3):327-33.