



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

ISSN 1668-3501

Editorial

Archivos deja el papel

F. Ferrero

Comentarios

Ética en la toma de decisiones compartida

C. Canton

Efectos de la contaminación del aire en la salud infantil

P. González Pannia

Artículos originales

Canalización del crecimiento entre los 2 y los 5 años en niños aparentemente sanos con talla baja a los 2 años

A. Eymann, et al.

Comparación del desempeño de dos pruebas para la evaluación del neurodesarrollo infantil en un hospital pediátrico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

M. Manjarín, et al.

Consultas por enfermedades respiratorias agudas en la población pediátrica y su relación con el material particulado atmosférico en Bahía Blanca: un estudio ecológico

I. R. Buffone, et al.

Estado de vacunación en pacientes con riesgo de enfermedades invasoras por bacterias capsuladas en un hospital pediátrico de Buenos Aires

M. del Pino, et al.

Utilización de medicamentos *off-label* y *unlicensed* en una unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital de alta complejidad español. Estudio descriptivo

M. T. Camacho Arroyo, et al.

Enfermedad por arañazo de gato: experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel

M. I. Deregibus, et al.

Comunicación breve

Anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en personal de salud de un hospital pediátrico

A. Svartz, et al.

Artículo especial

Decisiones en reanimación y cuidados de fin de vida en neonatos. Aspectos bioéticos (parte I)

G. Mariani, et al.

Actualización

Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1: aspectos clínicos, diagnóstico y terapéutica

G. M. Veneruzzo, et al.

Reportes de casos

Causa rara de dolor abdominal recurrente; coexistencia del síndrome de Wilkie y el síndrome del cascanueces

V. Güngör, et al.

Acidosis metabólica neonatal por síndrome de enterocolitis inducido por proteína de alimentos: reporte de caso

I. Sanjurjo-Jiménez, et al.

Características clínicas y evolución de los pacientes con enfermedad de Kawasaki en un hospital general

G. Geli, et al.

Meningitis por *Aeromonas* complejo *hydrophila* productora de carbapenemasa: a propósito de un caso

C. Vanzo, et al.

Mutación DGAT1 en dos hermanas con falla de medro: reporte de caso

M. A. Valentini, et al.

Hidatidosis pancreática en una niña de 5 años

G. Moscatelli, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?

Presentación del nuevo caso clínico

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Ileítis terminal aguda

H. J. Notti, et al.

Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2022

SUPLEMENTO 1

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Recomendaciones para el cuidado, prevención de infecciones y quimioprofilaxis en los errores innatos de la inmunidad

M. Villa, et al.

FLORATIL®

Saccharomyces boulardii **CNCM I-745®**



LA DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

ES UNA SEÑAL DE ADVERTENCIA,

DE UN MAYOR* PROBLEMA: LA DISBIOSIS INTESTINAL

FLORATIL®, ES LA ÚNICA LEVADURA PROBIÓTICA¹ QUE:

- Reduce substancialmente el riesgo de experimentar **DAA²**
- Se puede administrar simultáneamente con cualquier antibiótico** debido a su característica de no susceptibilidad natural³
- Recomendado por múltiples guías internacionales sobre prevención de **DAA**.⁴-⁷

1. Biocodex DATA on file. 2. Szejewska H et al. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Oct;42(7):793-801. 3. Neut C et al. Med Mal Infect. 2017 Nov;47(7):477-483. 4. Guarner F et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017 Global Guideline World Gastroenterology Organisation, 2017. 5. Szejewska H et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 Mar; 62(3):496-506. 6. Cameron D et al. World J Gastroenterol. 2017 Dec; 7(23(45):7962-7964. 7. Cruchet S et al. Pediatr Drugs (2015) 17:199-216.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO. ESPECIALIDAD MEDICINAL. AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N° 57.911. LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. ZEPITA 3178 (C1285ABF) - C.A.B.A. DIRECTOR TÉCNICO: Dr. PABLO STAHL, FARMACÉUTICO. FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: 26/04/2016



Escanee el código para acceder al prospecto del producto aprobado por la ANMAT u obténgalo en www.temislostalo.com.ar



TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica
Zepita 3178 - CABA C1285ABF
Argentina



TUTEUR

Celebrando más de medio siglo de crecimiento
en el mercado farmacéutico.



CYSTADANE®
betaina anhidra

Orphacol®
Ácido Cólico 50 y 250 mg

Carbaglu®
ácido carginómico 200 mg

 **IVADECO®**
Ivacaftor 150 mg

 **LUMIVA®**
PEDIÁTRICO
Lumacaftor 100mg • Ivacaftor 125mg

 **BRIDUL®**
Tobramicina 300 mg / 5 ml



Pen Oral®

Fenoximetilpenicilina

TRATAMIENTO DE LAS SIGUIENTES INFECCIONES
POR GÉRMENES SENSIBLES EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Infecciones tracto respiratorio: amigdalitis y
faringoamigdalitis estreptocócicas.

Infecciones de la piel y tejidos blandos.

Profilaxis de infecciones estreptocócicas tras fiebre reumática
y endocarditis bacteriana cuando no esté indicada la vía parenteral.

Abscesos dentoalveolares.

Infecciones neumocócicas que siguen a la esplenectomía
o a la anemia falciforme.

LA FENOXIMETILPENICILINA (PENICILINA V) ES LA PENICILINA ORAL
DE ELECCIÓN POR SU MAYOR BIODISPONIBILIDAD



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

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

Dr. Rodolfo Pablo Moreno

Vicepresidente 1°

Dr. Miguel Javier Indart De Arza

Vicepresidenta 2°

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Secretaria General

Dra. Verónica Sabina Giubergia

Prosecretaria General

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Tesorera

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

Secretario de Educación Continua

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Secretario de Actas y Reglamentos

Dr. Claudio Parisi

Secretaria de Medios y Relaciones Comunitarias

Dra. Rosa Inés Pappolla

Secretario de Relaciones Institucionales

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretario de Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Dr. Manuel Rocca Rivarola

Secretaria de Regiones, Filiales y Delegaciones

Dra. Cristina Iris Gatica

Vocal 1°

Dr. Eduardo Federico Cáceres Collantes

Vocal 2°

Dr. José Dayer

Vocal 3°

Dra. Analía Arturi

Director del Consejo de Publicaciones y Biblioteca:

Dr. Fernando Ferrero

Editor

Dr. Fernando Ferrero

Editora Asociada

Dra. Norma E. Rossato

Editores Asistentes

Dra. Verónica Aguerre

Dra. 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. Dioclecio 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: ---- 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.

Los artículos que integran esta revista están bajo una licencia de **Creative Commons** Atribución-No Comercial-
Sin Obra Derivada 4.0 Internacional, excepto que se especifique lo contrario.

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>

Editorial

Archivos deja el papel

Fernando Ferrero

e202202746

Comentarios

Ética en la toma de decisiones compartida

Cecilia Canton

e202202754

Efectos de la contaminación del aire en la salud infantil

Paula González Pannia

e202202847

Artículos originales

Canalización del crecimiento entre los 2 y los 5 años en niños aparentemente sanos con talla baja a los 2 años

Alfredo Eymann, Carolina Silva, María N. Carozza Colombini, María F. Kuspiel, María C. Puga, Marina Guglielmino, Guillermo Alonso

e202202567

Comparación del desempeño de dos pruebas para la evaluación del neurodesarrollo infantil en un hospital pediátrico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Mercedes Manjarín, Luciana Lombardo, Ana Kannemann, Fernando Torres, Fernando Maidana, Jimena Gómez Sosa, Miriam Bonadeo

e202102529

Consultas por enfermedades respiratorias agudas en la población pediátrica y su relación con el material particulado atmosférico en Bahía Blanca: un estudio ecológico

Ignacio R. Buffone, Horacio J. Romano

e202202588

Estado de vacunación en pacientes con riesgo de enfermedades invasoras por bacterias capsuladas en un hospital pediátrico de Buenos Aires

Mariela del Pino, Vanesa E. Castellano, Anabella C. Pacchiotti, Patricia Lamy, Virginia Bazán, Sofía Diana Menéndez, Ángela Gentile

e202202648

Utilización de medicamentos *off-label* y *unlicensed* en una unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital de alta complejidad español. Estudio descriptivo

María T. Camacho Arroyo, Ana B. Rivas Paterna, Alfonso Meneses Monroy, Lourdes Cabrera García, Patricia Blázquez González, Noelia Mancebo Salas, Leyre Rodríguez Leal, Emilio Vargas Castrillón

e202102550

Enfermedad por arañazo de gato: experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel

María I. Deregibus, Eliana I. Bagnara, Ana Buchovsky

e202202592

Comunicación breve

Anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en personal de salud de un hospital pediátrico

Alejandra Svartz, María J. Rial, Claudia Insúa, Graciela Stedile, Emilce Haleblan, Agustina Peverini, Oscar Brunetto

e202202595

Artículo especial

Decisiones en reanimación y cuidados de fin de vida en neonatos. Aspectos bioéticos (parte I)

Gonzalo Mariani, Marcela Arimany

e202202635

Actualización

Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1: aspectos clínicos, diagnóstico y terapéutica

Gabriel M. Veneruzzo, Mariana A. Loos, Marisa Armeno, Cristina N. Alonso, Roberto H. Caraballo

e202202677

Reportes de casos

Causa rara de dolor abdominal recurrente; coexistencia del síndrome de Wilkie y el síndrome del cascanueces

Vildan Güngörer, Mehmet Öztürk, Şükrü Arslan

e202102373

Acidosis metabólica neonatal por síndrome de enterocolitis inducido por proteína de alimentos: reporte de caso

Isabel Sanjurjo-Jiménez, Cristina Menéndez Hernando, Inmaculada Hidalgo Montes, Rocío Chacón Aguilar, Carolina González González, Juan López Camero, Rocío Moreno-Novillo, Begoña Pérez-Moneo

e202102482

Características clínicas y evolución de los pacientes con enfermedad de Kawasaki en un hospital general

Guadalupe Geli, Alfredo Eymann, Lucía Pérez, Carmen De Cunto

e202102364

Meningitis por *Aeromonas* complejo *hydrophila* productora de carbapenemasa: a propósito de un caso

Carolina Vanzo, Shirley Gareis, Andrés Gomila, Sebastián Caliva, Marisa Paredes, Analía Garnero

e202102448

Mutación DGAT1 en dos hermanas con falla de medro: reporte de caso

M. Agustina Valentini, Valeria A. Fedrizzi, Andrea G. Krochik, Silvina Abbate, Mariela Ferrari, Mónica B. Contreras, Soraya El Kik, María B. Araujo, María G. Obregón

e202202606

Hidatidosis pancreática en una niña de 5 años

Guillermo Moscatelli, Fabián Salgueiro, Samanta Moroni, Nicolás González, Fernanda Lascano, Jaime Altcheh

e202102500

¿Cuál es su diagnóstico?

Presentación del nuevo caso clínico

e202202645

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

e202302988

Archivos hace 75 años

Ileitis terminal aguda

Humberto J. Notti, Joaquín Jorge Giunta

e202302990

Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2022

e202302991

SUPLEMENTO 1

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Recomendaciones para el cuidado, prevención de infecciones y quimioprofilaxis en los errores innatos de la inmunidad

Mariana Villa, Claudia Merhar, Elma Nieves, Alejandro Palma, Daniela Di Giovanni, Julio C. Orellana, Víctor C. Skrie, Andrea Gómez Raccio, Ileana Moreira, Analía G. Seminario, Lucía Sposito, Verónica Anastasio, Claudio Cantisano, Héctor Díaz, Lorena Reigaraz, Miguel Galicchio, Diana Liberatore, Liliana Bezrodnik, Siglen Aquiri Gómez, Jesica Triguy, Sonia M. Peña, Ana L. Tolina, Ignacio L. Uriarte, Liliana Castro Zorilla, Silvina Ruvinsky, Gabriela Ensínck, Diana Cabanillas, María N. Tahuil

e202202885

Editorial

- Archivos says goodbye to paper**
Fernando Ferrero e202202746

Comments

- Ethics in shared decision making**
Cecilia Canton e202202754

- Effects of air pollution on children's health**
Paula González Pannia e202202847

Original articles

- Canalization of growth between 2 and 5 years of age in apparently healthy children with short stature at age 2 years**
Alfredo Eymann, Carolina Silva, María N. Carozza Colombini, María F. Kuspiel, María C. Puga, Marina Guglielmino, Guillermo Alonso e202202567

- Comparison of the performance of two tests for the assessment of child neurodevelopment in a children's hospital in the City of Buenos Aires**
Mercedes Manjarín, Luciana Lombardo, Ana Kannemann, Fernando Torres, Fernando Maidana, Jimena Gómez Sosa, Miriam Bonadeo e202202529

- Consultations for acute respiratory diseases in the pediatric population and their relationship with atmospheric particulate matter in Bahía Blanca: an ecological study**
Ignacio R. Buffone, Horacio J. Romano e202202588

- Vaccination status in patients at risk for invasive disease with encapsulated bacteria at a children's hospital in the City of Buenos Aires**
Mariela del Pino, Vanesa E. Castellano, Anabella C. Pacchiotti, Patricia Lamy, Virginia Bazán, Sofía Diana Menéndez, Ángela Gentile e202202648

- Off-label and unlicensed drug use in a pediatric intensive care unit of a tertiary care Spanish hospital. A descriptive study**
María T. Camacho Arroyo, Ana B. Rivas Paterna, Alfonso Meneses Monroy, Lourdes Cabrera García, Patricia Blázquez González, Noelia Mancebo Salas, Leyre Rodríguez Leal, Emilio Vargas Castrillón e202202550

- Cat-scratch disease: Experience in a tertiary care children's hospital**
María I. Deregibus, Eliana I. Bagnara, Ana Buchovsky e202202592

Brief report

- SARS-CoV-2 antibodies among health care workers from a children's hospital**
Alejandra Svartz, María J. Rial, Claudia Insúa, Graciela Stedile, Emilce Haleblan, Agustina Peverini, Oscar Brunetto e202202595

Special article

- Decisions concerning resuscitation and end-of-life care in neonates. Bioethical aspects (Part I)**
Gonzalo Mariani, Marcela Arimany e202202635

Review

- Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: clinical aspects, diagnosis, and treatment**
Gabriel M. Veneruzzo, Mariana A. Loos, Marisa Armeno, Cristina N. Alonso, Roberto H. Caraballo e202202677

Case reports

- A rare cause of recurrent abdominal pain; the coexistence of Wilkie's syndrome and nutcracker syndrome**
Vildan Güngörer, Mehmet Öztürk, Şükrü Arslan e202102373

- Neonatal metabolic acidosis caused by food protein-induced enterocolitis syndrome: a case report**
Isabel Sanjurjo-Jiménez, Cristina Menéndez Hernando, Inmaculada Hidalgo Montes, Rocío Chacón Aguilar, Carolina González González, Juan López Camero, Rocío Moreno-Novillo, Begoña Pérez-Moneo e202102482

- Clinical characteristics and course of patients with Kawasaki disease at a general hospital**
Guadalupe Geli, Alfredo Eymann, Lucía Pérez, Carmen De Cunto e202102364

- Meningitis due to carbapenemase-producing *Aeromonas hydrophila*: a case report**
Carolina Vanzo, Shirley Gareis, Andrés Gomila, Sebastián Caliva, Marisa Paredes, Analía Garnero e202102448

- DGAT1 mutation in two sisters with failure to thrive: a case report**
M. Agustina Valentini, Valeria A. Fedrizzi, Andrea G. Krochik, Silvina Abbate, Mariela Ferrari, Mónica B. Contreras, Soraya El Kik, María B. Araujo, María G. Obregón e202202606

- Pancreatic echinococcosis in a 5-year-old girl**
Guillermo Moscatelli, Fabián Salgueiro, Samanta Moroni, Nicolás González, Fernanda Lascano, Jaime Altcheh e202102500

What is your diagnosis?

- New clinical presentation (Spanish)** e202202645

Selected papers from current literature

- Abstracts and commentaries (Spanish)** e202302988

Archivos 75 years ago

- Acute terminal ileitis (Spanish)**
Humberto J. Notti, Joaquín Jorge Giunta e202302990

Reviewers of manuscript received during 2022

- e202302991

SUPPLEMENT 1

SAP Committees and Working Groups

- Recommendations for care, prevention of infections and chemoprophylaxis in inborn errors of immunity (Spanish)**

- Mariana Villa, Claudia Merhar, Elma Nievas, Alejandro Palma, Daniela Di Giovanni, Julio C. Orellana, Víctor C. Skrie, Andrea Gómez Raccio, Ileana Moreira, Analía G. Seminario, Lucía Sposito, Verónica Anastasio, Claudio Cantisano, Héctor Díaz, Lorena Reigaraz, Miguel Galicchio, Diana Liberatore, Liliana Bezrodnik, Siglen Aquiri Gómez, Jessica Triguy, Sonia M. Peña, Ana L. Tolina, Ignacio L. Uriarte, Liliana Castro Zorilla, Silvina Ruvinsky, Gabriela Ensínck, Diana Cabanillas, María N. Tahuil e202202885

Archivos deja el papel

Fernando Ferrero^a 

Archivos Argentinos de Pediatría tiene una larga trayectoria. Nacida como *Archivos Latinoamericanos de Pediatría* en 1905, desde 1930 se publica ininterrumpidamente con nuestro nombre actual.¹ Inicialmente acompañó el desarrollo de la pediatría local, pero la globalización del conocimiento científico y el alcance de las comunicaciones basadas en internet la fue volviendo cada vez más, una integrante de la “aldea científica global”.

Para poder mantenerse capaz de difundir actualidad científica, la revista debe adaptarse día a día, tanto en su formato y contenido como en su gestión. Muchos de estos son pequeños cambios, muy probablemente no advertidos por los lectores.

En este sentido, desde 1996 presentamos nuestros contenidos en formato digital, junto con la tradicional versión en papel. Más aún, porque avanzar no significa olvidar el pasado, desde hace 10 años hemos puesto a disposición del público toda nuestra colección con acceso libre, en texto completo, desde internet. Son 93 años de historia de la pediatría, relatada por sus protagonistas.

Hoy anunciamos un cambio que creemos trascendente: *Archivos Argentinos de Pediatría* pasa a ser una revista completamente digital. Y este cambio tiene importancia por dos motivos fundamentales.

Uno está relacionado con la capacidad que tendrá *Archivos*, de ahora en más, de responder más rápidamente a los avances de la ciencia.

A pesar de que el proceso editorial se ha hecho cada vez más veloz con la capacidad de publicar “primero en internet”, la necesidad de pasar finalmente a papel siempre impone algún tipo de limitación en este aspecto. La pandemia COVID-19 nos ha mostrado, como ningún otro hecho, la importancia de difundir lo más rápidamente posible los avances de la ciencia y sus cambiantes facetas, y cómo las revistas científicas estuvieron a la altura de esa circunstancia gracias a la publicación digital.²

El otro factor que nos obliga a dejar el papel es nuestro compromiso con el medio ambiente. Es cierto que, al menos para algunos de nosotros, los denostados “*baby boomers*”, la lectura en papel todavía tiene encanto y hasta romanticismo. Aún en el limitado mundo de nuestra vida profesional, recordamos la maravilla de abrir por primera vez un libro de texto, su aroma, el brillo de sus páginas. Y aún con las revistas científicas, da la impresión de que el texto en papel permite una lectura más pausada y profunda.

Sin embargo, en sintonía con otras publicaciones científicas, hace un año incluimos un editorial remarcando el problema del cambio climático global,³ estableciendo no sólo la posición de nuestra revista, sino aquella que la Sociedad Argentina de Pediatría defiende hace años.

Debemos reconocer que aún una publicación digital impacta en el ambiente, si consideramos la producción de dispositivos necesarios para

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02746>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02746.eng>

Cómo citar: Ferrero F. Archivos deja el papel. Arch Argent Pediatr 2023;121(1):e202202746.

^a Editor de *Archivos Argentinos de Pediatría*.

Correspondencia para Fernando Ferrero: fferrero.publicaciones@sap.org.ar



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

acceder a ella y la energía requerida por los servidores que alojan sus contenidos. Pero la forma impresa impacta más profundamente, desde el cambio necesario en el uso del suelo que sustentará la materia prima, las emisiones y residuos generados durante la producción del papel, su traslado, distribución y gestión y hasta, en el mejor de los casos, el procesamiento del papel usado. Aunque ninguna tecnología es ambientalmente inocua, "...de cualquier modo que se considere, la huella ecológica y el impacto de la prensa impresa sobrepasa la del fenómeno de noticias e información en línea".⁴

Es tiempo de dar este paso. Dejando de lado la nostalgia por el papel que algunos podemos sentir, esperamos que este cambio refuerce el compromiso de todos nuestros lectores con el medio ambiente. ■

REFERENCIAS

1. Puga TF. A propósito de las Bodas de Brillante de *Archivos Argentinos de Pediatría*. *Arch Argent Pediatr*. 2005;103(2):147-54.
2. Horbach S. Pandemic publishing: Medical journals strongly speed up their publication process for COVID-19. *Quant Sci Stud*. 2020;1(3):1056-67.
3. Atwoli L, Baqui AH, Benfield T, et al. Llamamiento a adoptar medidas urgentes para limitar los aumentos de temperatura en el mundo, restablecer la diversidad biológica y proteger la salud. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(1):2-5.
4. Udeajah R, Christian N. Ecological Impact of Paper Production: A Case for the Abolition of Print Media. *Acad J Interdiscip Stud*. 2013;2(13):139-48.

Archivos says goodbye to paper

Fernando Ferrero^a 

Archivos Argentinos de Pediatría has a long-standing track record. First born as *Archivos Latinoamericanos de Pediatría* in 1905, this journal has been published uninterruptedly under its current name since 1930.¹ In the beginning, it accompanied the development of local pediatrics, but the globalization of scientific knowledge and the scale and scope of Internet-based communications have increasingly made it become part of the “global scientific village.”

In order to continue disseminating scientific news, the journal must adapt day by day, both in its format and content as well as in terms of management. Many of these are small changes, most likely unnoticed to readers.

In this regard, since 1996, we have been publishing our contents in digital format, along with the traditional paper version. Progress does not mean forgetting the past, that is why for the past 10 years free on-line access to our entire collection of articles, in full text, has been provided to all of our readers. These are 93 years of history of pediatrics, told by its main characters.

Today we are announcing a transcendental change. *Archivos Argentinos de Pediatría* is transitioning to a digital-only journal. And this change is important for two major reasons.

One has to do with the ability that *Archivos Argentinos de Pediatría* will have, from now onwards, to respond more quickly to scientific advances. Although the publishing process has become increasingly faster with the possibility of “online first” publishing, the need to eventually

print the publications always imposes some sort of constraint in this regard. The COVID-19 pandemic has shown us, like no other event, the significance of disseminating the advances of science and its ever-changing facets as quickly as possible, and how scientific journals have been up to the challenge thanks to digital publishing.²

The other reason for us to go paperless is our commitment to the environment. It is true that, at least for some of us, the reviled baby boomers, reading from paper still brings about a breath of charm and even romanticism. Even in the narrow world of our professional lives, we remember the delight of opening a textbook for the first time, its smell, the glow of its pages. And even with scientific journals, it seems that the text on paper allows for a deeper and slower reading experience.

However, in line with other scientific publications, a year ago we published an editorial highlighting the problem of global climate change,³ stating not only the stance of our journal, but also that which the *Sociedad Argentina de Pediatría* has been supporting for years.

We should acknowledge that even a digital publication affects the environment if we take into account the production of devices needed to access it and the energy required by servers hosting its contents. But the printed version has a broader impact, ranging from the necessary change in the use of the soil that will provide the raw material, to the emissions and waste generated during paper milling, transportation,

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02746.eng>

To cite: Ferrero F. *Archivos says goodbye to paper*. Arch Argent Pediatr 2023;121(1):e202202746.

^a Editor of *Archivos Argentinos de Pediatría*.

Correspondence to Fernando Ferrero: fferrero.publicaciones@sap.org.ar



This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No derivatives license 4.0 International. Attribution- allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial- Only noncommercial uses of the work are permitted. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

distribution, and management, and even, in the best case scenario, the processing of used paper. Although no technology is environmentally friendly, "...whichever way it is viewed, the ecological footprint and impact of print media still outweigh that of online news and information phenomenon."⁴

It is high time to take this step. Leaving aside the feelings of nostalgia for paper, we hope that this change will reinforce our readers' commitment to the environment. ■

REFERENCES

1. Puga TF. A propósito de las Bodas de Brillante de *Archivos Argentinos de Pediatría*. *Arch Argent Pediatr*. 2005;103(2):147-54.
2. Horbach S. Pandemic publishing: Medical journals strongly speed up their publication process for COVID-19. *Quant Sci Stud*. 2020;1(3):1056-67.
3. Atwoli L, Baqui AH, Benfield T, Bosurgi R, et al. Llamamiento a adoptar medidas urgentes para limitar los aumentos de temperatura en el mundo, restablecer la diversidad biológica y proteger la salud. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(1):2-5.
4. Udeajah R, Christian N. Ecological Impact of Paper Production: A Case for the Abolition of Print Media. *Acad J Interdiscip Stud*. 2013;2(13):139-48.



Ética en la toma de decisiones compartida

Cecilia Canton^a 

Las miradas respecto a los aspectos éticos de la toma de decisiones en pediatría han evolucionado sustancialmente durante las últimas décadas. De la misma forma lo han hecho los modelos de relación entre profesionales de la salud, pacientes y familias. Los enfoques tradicionales, que evidencian el antagonismo de los posicionamientos paternalistas y los modelos más contractuales, se fundamentan en una concepción de la autonomía individualista y abstracta. Mientras que, en las relaciones paternalistas, las y los profesionales anulan la capacidad de decisión de pacientes y familias persiguiendo un principio supuesto de beneficencia, en el contractualismo, solo aportan información absteniéndose de otra intervención, con el objetivo de no interferir en el resultado de la decisión.¹ Con la incorporación de las concepciones relacionales de la autonomía, las interacciones dentro del vínculo se jerarquizan, el foco se centra en el proceso más que en el resultado, y las y los profesionales de la salud adquieren un nuevo rol, convirtiéndose en facilitadores de la búsqueda de valores, preferencias y metas de las familias.²

Se define la toma de decisión compartida como “un proceso de comunicación en el que los médicos y los pacientes trabajan juntos

para tomar decisiones de salud óptimas, que se alinean con lo que es más importante para los y las pacientes”.¹ Las y los profesionales de la salud que se desempeñan en este nuevo rol, ayudan a pacientes y familias a entender las decisiones desde los valores propios, a partir del desarrollo e implementación de habilidades comunicacionales, de escucha, sensibilidad hacia las necesidades y alerta sobre los propios sesgos.³

El libro “*The Ethics of Shared Decision Making*”,³ recientemente publicado por John Lantos, ofrece la recopilación de diferentes perspectivas que ayudan a profesionales a comprender el proceso de toma de decisiones compartida. Su lectura es recomendada no solo por el análisis profundo de estos procesos, con capítulos que tratan la historia de la toma de decisiones, los fundamentos filosóficos y las particularidades de estas decisiones en la población pediátrica, sino también por la inclusión de guías y estrategias de análisis que permiten su puesta en práctica. En este sentido, se destacan apartados que tratan sobre la identificación de sesgos y heurísticas que podrían obstaculizar las decisiones autónomas, y otros que ofrecen marcos prácticos que sistematizan los procesos de toma de decisión compartida para su implementación, como una de las formas

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02754>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02754.eng>

Cómo citar: Canton C. Ética en la toma de decisiones compartida. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202754.

^a Departamento de calidad y seguridad del paciente, Hospital Alemán, Buenos Aires.

Correspondencia para Cecilia Canton: ceciliacanton@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

de efectivizar los cuidados centrados en la persona, una de las dimensiones de la calidad de atención.

Los cuidados centrados en la persona se definen en cinco conceptos centrales: la oferta de cuidados desde una perspectiva biopsicosocial, la concepción del paciente como una persona, la distribución del poder y la responsabilidad entre proveedores (profesionales) y usuarios del sistema de salud (reconceptualizando al "paciente"), la alianza terapéutica, y la valoración del profesional como persona.⁴ Las organizaciones que trabajan para mejorar la calidad de atención y la seguridad en los procesos asistenciales, reconocen la importancia del establecimiento de confianza y comunicación abierta con los y las pacientes y sus familias para proteger sus valores culturales, psicosociales y espirituales. Para promover estos derechos, estas instituciones comienzan por implicar a pacientes y familias en la toma de decisiones, enseñar a los equipos de trabajo a comprender y respetar las creencias y los valores, y ofrecer una atención considerada y respetuosa que promueva y proteja la dignidad y la autoestima de las familias.⁵

A pesar del reconocimiento de su importancia para la calidad de cuidados ofrecidos a pacientes y familias, todavía existen muchas barreras en la implementación de los procesos de toma de decisiones compartidas. Se describen en la literatura barreras conceptuales, como la persistencia de posicionamientos paternalistas que perpetúan el debate entre la promoción del respeto a la autonomía y el pretendido mejor interés del paciente, la creencia errónea de que las familias no desean participar en la toma de decisión, y la falta de guías prácticas con evidencia demostrada.³

Sin embargo, entre las dificultades descriptas no se jerarquiza un elemento clave en los procesos de toma de decisiones compartidas. Esto es, el vínculo entre las partes. Uno de los desafíos más importantes al implementar cuidados centrados en la persona se encuentra en humanizar el diálogo y generar una conexión que, desde una visión compasiva, reconozca las subjetividades con las que cada familia transita las distintas vivencias asociadas a los cuidados de salud. Se debe generar un espacio que permita la interpretación de las significaciones de cada parte, profesionales y familias, en el marco de una atención personalizada.⁶ Para lograr este objetivo se requiere una preparación diferente que debe ser jerarquizada con urgencia

en las instancias formativas, organizacionales y asistenciales.

En relación con lo mencionado, es interesante la experiencia de la iniciativa pedagógica en salud en Brasil.⁷ La formación Paideia se organiza como una metodología de apoyo matricial que reúne a los diversos profesionales de la red, estableciendo relaciones más horizontales, dialógicas y democráticas. A su vez, estimula la clínica ampliada que, en forma similar a los cuidados centrados en la persona, acerca al sujeto a la clínica, e incluye el cuidado de las dimensiones orgánica/biológica, social y subjetiva, "...espera que el paciente participe activamente en la construcción de su proyecto terapéutico, y que su contexto social y aspectos subjetivos siempre sean considerados en el proceso de cuidado". Es una experiencia latinoamericana para destacar, ya que, además de la incorporación de estas miradas, aspira a que la educación en salud avance más allá de la mera incorporación de contenidos teóricos, facilita que los estudiantes escapen de su condición de subordinación y conformismo, y favorece el posicionamiento crítico y reflexivo.

Puede ser difícil encontrar, en nuestras instituciones formadoras y en nuestras organizaciones asistenciales, un espacio para enseñar o modelar la ética de cuidar a otros. Sin embargo, es un camino que necesariamente debemos transitar para salir del rol normalizador y aleccionador de la medicalización indefinida actual y ofrecer cuidados verdaderamente reformados, más cercanos a las necesidades de pacientes y familias, que reviertan la insensibilidad y el, tan frecuente, abuso de poder.

REFERENCIAS

1. Sullivan A, Cummings C. Historical perspectives: Shared Decision Making in the NICU. *Neoreviews*. 2020; 21(4):e217-25.
2. Lantos J. Ethical Problems in Decision Making in the Neonatal ICU. *N Engl J Med*. 2018; 379(19):1851-60.
3. Lantos J. The Ethics of Shared Decision Making. New York: Oxford University Press; 2021.
4. Russell G. Have we forgotten the moral justification for patient-centred care? *BMJ Qual Saf*. 2022; 31:172-4.
5. Joint Commission International. Atención centrada en el paciente. En Estándares de acreditación de la Joint Commission International para Hospitales. 7° ed. Illinois: Joint Commission Resources; 2020. Págs.59-78.
6. Gaucher N, Payot A. Focusing on relationships, not information, respects autonomy during antenatal consultations. *Acta Paediatrica*. 2017; 106(1):14-20.
7. Viana MMO, Terra LSV. Formación Paideia en atención primaria: análisis de la democracia institucional y las relaciones de poder en las prácticas laborales en salud. *Salud Colect*. 2021; 17:e3298.

Ethics in shared decision making

Cecilia Canton^a 

The ethical aspects of decision making in pediatrics have evolved substantially over the last decades. And so have the models of the relationship between health care providers, patients, and their families. Traditional approaches, which show the antagonism between paternalistic positions and more contractual models, are based on an individualistic and abstract conception of autonomy. While, in paternalistic relationships, providers override the decision-making capacity of patients and families in pursuit of an alleged principle of beneficence, in contractualism, they only provide information and refrain from any other intervention, for the purpose of not interfering in the outcome of decisions.¹ With the incorporation of concepts of relational autonomy, a hierarchy is established in the relationship interactions, the focus is on the process rather than on the outcome, and health care providers acquire a new role, becoming enablers in the search for the families' values, preferences, and goals.²

Shared decision making is defined as "a process of communication in which clinicians and patients work together to make optimal health care decisions that align with what matters most to patients."¹ Health care providers in this new role help patients and families to

understand decisions based on their own values, through the development and implementation of communication and listening skills, sensitivity to the patient's needs, and awareness of one's own biases.³

The book *The Ethics of Shared Decision Making*,³ recently published by John Lantos, offers a compilation of different perspectives that help health care providers understand the shared decision-making process. I recommend reading this book not only because of its in-depth analysis of these processes, with chapters dealing with the history of decision making and the philosophical foundations and particular characteristics of these decisions in the pediatric population, but also because it includes guidelines and analysis strategies that allow their implementation. In this regard, it is worth noting the sections that deal with the identification of biases and heuristics that could hinder autonomous decisions and others that provide practical frameworks that systematize shared decision-making processes for their implementation, as one of the ways of providing effective person-centered care, one of the dimensions of quality of care.

Person-centered care is defined by five core concepts: the provision of care from a bio-psycho-social perspective, the concept of the patient as

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02754>.eng

To cite: Canton C. Ethics in shared decision making. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202754.

^a Department of Patient Safety and Quality, Hospital Alemán, Buenos Aires

Correspondence to Cecilia Canton: ceciliacanton@gmail.com



This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No derivatives license 4.0 International. Attribution- allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial- Only noncommercial uses of the work are permitted. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

a person, the sharing of power and responsibility between providers (professionals) and users of the health care system (reconceptualization of the "patient"), the therapeutic alliance, and the value of the provider as a person.⁴ The organizations working to improve the quality of care and safety in health care processes recognize the importance of establishing trust and open communication with patients and their families to protect their cultural, psychosocial, and spiritual values. To promote these rights, these institutions begin by involving patients and families in decision making, teaching staff to understand and respect beliefs and values, and providing considerate and respectful care that promotes and protects the dignity and self-esteem of families.⁵

Despite the recognition of their importance to the quality of care offered to patients and families, there are still many barriers to the implementation of shared decision-making processes. Conceptual barriers have been described in the bibliography, such as the persistence of paternalistic positions that perpetuate the debate between the promotion of respect for autonomy and the alleged best interest of the patient, the mistaken belief that families do not wish to participate in decision making, and the lack of practical guidelines based on proven evidence.³

However, among the difficulties described, a key element in shared decision-making processes is not prioritized. That is, the relationship between the parties. One of the most important challenges in implementing person-centered care is to establish a humanized dialog and generate a connection that, from a compassionate point of view, recognizes the subjectivity experienced by each family when going through the different circumstances associated with health care. A space must be created that allows the interpretation of what is relevant to each party, providers and families, within the framework of a personalized health care.⁶ To achieve this goal, a different preparation is required, which must be urgently prioritized at the level of training, organizations, and care.

In relation to the above, it is worth noting the experience of an educational initiative in health carried out in Brazil.⁷ Paideia learning is

organized as a matrix support methodology that brings together the various professionals in the network, establishing more horizontal, dialogic, and democratic relationships. In turn, it stimulates the expanded clinic which, similar to person-centered care, brings the subject closer to the clinic, and includes organic/biological, social, and subjective care, and "expects the patient to be actively involved in the development of their therapeutic project and that their social context and subjective aspects be always considered in the care process." It is a Latin American experience worth highlighting, since, in addition to the incorporation of these perspectives, it aspires to advance health education beyond the mere introduction of theoretical contents, helps students to escape from their condition of subordination and conformism, and favors a critical and thoughtful positioning.

In our academic institutions and health care organizations, it may be difficult to find a space for teaching or modeling the ethics of caring for others. However, it is a path that we must necessarily take in order to get out of the normalizing and exemplary role of the current undefined medicalization and provide a truly reformed care, closer to the needs of patients and families and capable of reversing the insensitivity and the frequent abuse of power. ■

REFERENCES

1. Sullivan A, Cummings C. Historical perspectives: Shared Decision Making in the NICU. *Neoreviews*. 2020; 21(4):e217-25.
2. Lantos J. Ethical Problems in Decision Making in the Neonatal ICU. *N Engl J Med*. 2018; 379(19):1851-60.
3. Lantos J. *The Ethics of Shared Decision Making*. New York: Oxford University Press; 2021.
4. Russell G. Have we forgotten the moral justification for patient-centred care? *BMJ Qual Saf*. 2022; 31:172-4.
5. Joint Commission International. Atención centrada en el paciente. In *Estándares de acreditación de la Joint Commission International para Hospitales*. 7° ed. Illinois: Joint Commission Resources; 2020. Pages 59-78.
6. Gaucher N, Payot A. Focusing on relationships, not information, respects autonomy during antenatal consultations. *Acta Paediatrica*. 2017; 106(1):14-20.
7. Viana MMO, Terra LSV. Formación Paideia en atención primaria: análisis de la democracia institucional y las relaciones de poder en las prácticas laborales en salud. *Salud Colect*. 2021; 17:e3298.

Efectos de la contaminación del aire en la salud infantil

Paula González Pannia^a 

Los contaminantes ambientales son un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades no transmisibles y causan millones de muertes prematuras. Hoy en día, se les atribuye una morbilidad comparable a la producida por el tabaquismo o las dietas poco saludables. En la población pediátrica, la exposición a los contaminantes ambientales aumenta el riesgo de presentar enfermedades respiratorias, como asma, sibilancias recurrentes o bronquiolitis, enfermedades de la vía aérea superior o alergias.¹

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los habitantes de los países de ingresos bajos y medios son los más expuestos a contaminantes ambientales. Contrariamente a lo que se creyó durante muchos años, la evidencia indica que aun niveles bajos de contaminantes pueden generar daño. Las actividades como la producción industrial, el tráfico vehicular y el transporte son los principales contribuyentes para la contaminación del aire. Tanto es así que, durante la situación de aislamiento social generada en la pandemia, al verse reducidas las actividades industriales y el tránsito de personas, la calidad del aire mejoró notablemente.²

Para disminuir el riesgo para la población, la OMS estableció estándares de referencia de calidad del aire para los distintos parámetros que

son considerados dañinos.³ La medición de los contaminantes del aire en ubicaciones fijas es la estrategia utilizada por muchos países para la gestión de la calidad del aire. Sin embargo, con el crecimiento de los grandes centros urbanos, el monitoreo suele ser insuficiente para estimar con precisión la exposición a la que nos vemos sometidos.

En Argentina la Ley 20284 (sancionada en 1973) regula todas las fuentes capaces de producir contaminación atmosférica, las concentraciones permitidas, las alertas y las situaciones de emergencia ante emisiones con altas concentraciones. Actualmente, los contaminantes que se miden son el material particulado (PM), el ozono (O₃), el dióxido de nitrógeno (NO₂), el dióxido de azufre (SO₂) y el monóxido de carbono (CO). Según lo reportado por el Ministerio de Ambiente,⁴ Argentina cuenta con monitoreo en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, la cuenca Matanza-Riachuelo, Zárate-Campana, Bahía Blanca, Ciudad de Córdoba, San Carlos de Bariloche, Ciudad de Mendoza y Ushuaia.

Medir los contaminantes no es suficiente; es necesario que conozcamos el impacto real de estos en la salud de la población y especialmente en la de las infancias. En ese sentido, el trabajo

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02847>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02847.eng>

Cómo citar: González Pannia P. Efectos de la contaminación del aire en la salud infantil. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202847.

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

Correspondencia para Paula González Pannia: pau.gp@hotmail.com



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

de Buffone y Romano publicado en este número⁵ aporta evidencia sobre la asociación entre las consultas por enfermedades respiratorias en menores de 15 años y los niveles de PM en el aire en la ciudad de Bahía Blanca. Estos resultados coinciden con lo reportado en otras ciudades del país^{6,7} y en otros países.⁸ Es importante destacar que el trabajo mencionado encuentra asociación entre algunas enfermedades con el PM de 2,5 nanómetros (PM_{2,5}). Este contaminante, incluido desde 2013 por la OMS dentro del Grupo 1 como cancerígeno para humanos, sería responsable del mayor porcentaje de muertes prematuras anuales proyectadas por la calidad del aire. Sin embargo, en Argentina solo algunas estaciones de monitoreo tienen la capacidad de medirlo.

Hay que tener en cuenta que la exposición total diaria de un individuo a los contaminantes del aire es acumulativa, es la suma de los contactos separados que experimenta durante el día. Por eso es fundamental recordar el riesgo de la contaminación intradomiciliaria producto de contaminantes que derivan de actividades cotidianas: tabaquismo, cocción de alimentos, los sistemas de calefacción, la acumulación de material impreso, el uso de algunos productos de limpieza, entre otros. Es posible trabajar con las familias para detectar fuentes de contaminación intradomiciliarias y tomar medidas para disminuirlas.

Por último, debemos recordar la relación entre las condiciones sociales, la pobreza, el desempleo y la salud humana. Las personas en situación de vulnerabilidad social suelen ser las más expuestas a contaminantes ambientales. Resulta fundamental que los pediatras concienticemos

a nuestros pacientes sobre los riesgos de la contaminación ambiental para que puedan tomar medidas que disminuyan su exposición. Aunque sean pequeñas intervenciones, tienen impacto directo sobre la salud de nuestra población. ■

REFERENCIAS

1. Bono R, Romanazzi V, Bellisario V, Tassinari R, et al. Air pollution, aeroallergens and admissions to pediatric emergency room for respiratory reasons in Turin, northwestern Italy. *BMC Public Health*. 2016;16(1):722.
2. Buenos Aires Ciudad. Mejoró la calidad de aire de la Ciudad durante la cuarentena. Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 3 de abril de 2020. [Consulta: 03 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.buenosaires.gob.ar/jefedegobierno/ambiente/noticias/mejoro-la-calidad-de-aire-de-la-ciudad-durante-la-cuarentena>
3. World Health Organization. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. 2021. [Consulta: 03 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345329>
4. Martínez Waltos F. Informe del estado del ambiente 2020. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible de la Nación, 2021. [Consulta: 06 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/iea_2020_digital.pdf
5. Buffone I, Romano H. Consultas por enfermedades respiratorias agudas en población pediátrica y su relación con el material particulado atmosférico en Bahía Blanca. Un estudio ecológico. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(1):e202202588.
6. Amarillo A, Carreras H. The effect of airborne particles and weather conditions on pediatric respiratory infections in Cordoba, Argentina. *Environ Pollut*. 2012;170:217-21.
7. Abrutzky R, Ibarra S, Matus P, Romero-Lankao P, et al. Atmospheric pollution and mortality. A comparative study between two Latin American cities: Buenos Aires (Argentina) and Santiago (Chile). *Int J Environ Health*. 2013;6(4):363-80.
8. Liu Q, Xu C, Ji G, Shao W, et al. Effect of exposure to ambient PM_{2.5} pollution on the risk of respiratory tract diseases: a meta-analysis of cohort studies. *J Biomed Res*. 2017;31(2):130-42.



Effects of air pollution on children's health

Paula González Pannia^a

Environmental pollutants are a risk factor for the development of noncommunicable diseases and cause millions of premature deaths. The burden of disease attributable to air pollution is now estimated to be on a par with unhealthy diets and tobacco smoking. In the pediatric population, exposure to environmental pollutants increases the risk for respiratory diseases, such as asthma, recurrent wheezing or bronchiolitis, upper airway diseases or allergies.¹

According to the World Health Organization (WHO), people in low- and middle-income countries are the most exposed to environmental pollutants. Contrary to what has been believed for many years, the evidence indicates that even low levels of pollutants are harmful. Activities such as industrial production, road traffic, and transportation are the main factors contributing to air pollution. So much so that, during the lockdown imposed due to the pandemic, as industrial activities and the movement of people reduced, air quality improved significantly.²

To reduce the risk to the population, the WHO established air quality reference standards for the various parameters that are considered harmful.³ Measurement of air pollutant concentrations at fixed-location monitoring sites has been the strategy implemented by many countries for

air quality management. However, with the growth of large urban centers, monitoring is often insufficient to accurately estimate the exposure to which we are subjected.

In Argentina, Law no. 20284 (approved in 1973) regulates all sources capable of producing atmospheric pollution, permitted concentrations, warnings, and emergency response in the event of high-level emissions. Currently measured pollutants include particulate matter (PM), ozone (O₃), nitrogen dioxide (NO₂), sulfur dioxide (SO₂), and carbon monoxide (CO). As per the reports by the Ministry of Environment,⁴ Argentina has monitoring stations in the following locations: the City of Buenos Aires, the Matanza-Riachuelo River Basin, Zárate-Campana, Bahía Blanca, the City of Córdoba, San Carlos de Bariloche, the City of Mendoza and Ushuaia.

Measuring pollutants is not enough; it is necessary to know their real impact on the health of the population, especially on the health of children. In this regard, the study by Buffone and Romano –published in this issue–⁵ provides evidence on the association between consultations for respiratory diseases in children younger than 15 years and PM levels in the air in the city of Bahía Blanca. These results are consistent with those reported in other

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02847.eng>

To cite: González Pannia P. Effects of air pollution on children's health. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202847.

^a Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Paula González Pannia: pau.gp@hotmail.com



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–NoDerivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. NoDerivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

Argentine cities^{6,7} and in other countries.⁸ It is worth highlighting that the study mentioned above found an association between some diseases and PM of 2.5 nanometers (PM_{2.5}). This pollutant, included by the WHO in Group 1 as carcinogenic to humans since 2013, would be responsible for the highest percentage of projected annual premature deaths due to air quality. However, in Argentina, only a few monitoring stations can measure it.

It is worth taking into account that total daily exposure of an individual to air pollutants is cumulative: it is the sum of the separate contacts experienced during the day. For this reason, it is essential to remember the risk of indoor pollution caused by pollutants derived from daily activities: smoking, cooking, heating systems, accumulation of printed material, some cleaning products, etc. It is possible to work with families to detect sources of indoor pollution and take actions to reduce them.

Finally, we must remember the relationship between social conditions, poverty, unemployment, and human health. People living in socially vulnerable situations tend to be the most exposed to environmental pollutants. It is critical for pediatricians to make patients aware of the risks of environmental pollution so that they can take actions to reduce their exposure. Even if small, any intervention has a direct impact on the health of our population. ■

REFERENCES

1. Bono R, Romanazzi V, Bellisario V, Tassinari R, et al. Air pollution, aeroallergens and admissions to pediatric emergency room for respiratory reasons in Turin, northwestern Italy. *BMC Public Health*. 2016; 16(1):722.
2. Buenos Aires Ciudad. Mejoró la calidad de aire de la Ciudad durante la cuarentena. Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 3 de abril de 2020. [Accessed on: September 3rd, 2022]. Available at: <https://www.buenosaires.gob.ar/jefedegobierno/ambiente/noticias/mejoro-la-calidad-de-aire-de-la-ciudad-durante-la-cuarentena>
3. World Health Organization. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. 2021. [Accessed on: September 3rd, 2022]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345329>
4. Martínez Waltos F. Informe del estado del ambiente 2020. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible de la Nación, 2021. [Accessed on: September 6th, 2022]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/iea_2020_digital.pdf
5. Buffone I, Romano H. Consultas por enfermedades respiratorias agudas en población pediátrica y su relación con el material particulado atmosférico en Bahía Blanca. Un estudio ecológico. *Arch Argent Pediatr*. 2023; 121(1):e202202588.
6. Amarillo A, Carreras H. The effect of airborne particles and weather conditions on pediatric respiratory infections in Cordoba, Argentina. *Environ Pollut*. 2012; 170:217-21.
7. Abrutzky R, Ibarra S, Matus P, Romero-Lankao P, et al. Atmospheric pollution and mortality. A comparative study between two Latin American cities: Buenos Aires (Argentina) and Santiago (Chile). *Int J Environ Health*. 2013; 6(4):363-80.
8. Liu Q, Xu C, Ji G, Shao W, et al. Effect of exposure to ambient PM_{2.5} pollution on the risk of respiratory tract diseases: a meta-analysis of cohort studies. *J Biomed Res*. 2017; 31(2):130-42.

Canalización del crecimiento entre los 2 y los 5 años en niños aparentemente sanos con talla baja a los 2 años

Alfredo Eymann^{a,c} , Carolina Silva^d , María N. Carozza Colombini^a , María F. Kuspiel^{a,b},
María C. Puga^e, Marina Guglielmino^a, Guillermo Alonso^{a,b,c,f} 

RESUMEN

Introducción. El tamaño del recién nacido se asocia a condiciones intrauterinas. El potencial genético se expresa más tarde; la canalización del crecimiento se describe clásicamente hasta los 24 meses.

Objetivo. Describir la canalización del crecimiento entre los 2 y los 5 años en niños aparentemente sanos con talla baja a los 2 años.

Población y métodos. Estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron niños seguidos en un hospital universitario de comunidad entre 2003 y 2019, con puntaje Z de talla menor a -2 DE para edad y sexo a los 2 años. Se excluyeron los nacidos prematuros, con bajo peso y con enfermedades crónicas. Se evaluó la trayectoria de crecimiento. Se definió canalización como la adquisición de talla normal para la población general.

Resultados. Se incluyeron 64 niños, de los cuales 37 (58 %) presentaron canalización del crecimiento a los 5 años (20 a los 3 años, 8 a los 4 años, y 9 a los 5 años). La velocidad de crecimiento a los 3 y a los 5 años fue significativamente mayor en los que canalizaron en comparación con los que no lo hicieron; hubo una tendencia similar a los 4 años. De los 27 niños con talla baja a los 5 años, 25 tuvieron al menos un registro de velocidad de crecimiento anual menor al percentil 25.

Conclusiones. La mayoría de los niños aparentemente sanos con baja talla a los 2 años alcanzan una talla normal a los 5 años. La velocidad de crecimiento anual permite detectar a los niños con riesgo de no canalizar.

Palabras clave: canalización, crecimiento y desarrollo, insuficiencia de crecimiento, gráficos de crecimiento.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02567>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02567.eng>

Cómo citar: Eymann A, Silva C, Carozza Colombini MN, Kuspiel MF, et al. Canalización del crecimiento entre los 2 y los 5 años en niños aparentemente sanos con talla baja a los 2 años. Arch Argent Pediatr 2023;121(1):e202202567.

^a Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Sección Endocrinología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^c Departamento Académico de Pediatría, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^d División de Endocrinología y Diabetes, BC Children's Hospital y British Columbia University, British Columbia, Canadá; ^e Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^f Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Carolina Silva: carolina.silvablanca@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 14-2-2022

Aceptado: 12-4-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento durante la infancia está regulado por múltiples factores que se interrelacionan de manera compleja. El tamaño del recién nacido refleja principalmente condiciones intrauterinas.¹ El potencial genético de crecimiento comienza a expresarse en la vida posnatal. Alrededor de los 2 años, la mayoría de los niños se posicionan en un carril de crecimiento de acuerdo con su potencial genético, fenómeno conocido como canalización.^{2,3} El concepto clásico de canalización del crecimiento a los 2 años se basa en estudios que muestran muy baja concordancia entre el tamaño del niño y el de sus padres al nacimiento, y un sustancial cambio durante la infancia, con un coeficiente de correlación de aproximadamente 0,5 a los 2-3 años.⁴ Luego de este período, es esperable que la curva de crecimiento del niño permanezca dentro de ese carril de crecimiento si su estado de salud es adecuado.^{5,6}

No obstante, de acuerdo con observaciones de nuestra práctica clínica, es posible que algunos niños aparentemente sanos alcancen su carril genético a edades más tardías. Demostrar la canalización del crecimiento en niños entre 2 y 5 años permitiría reducir la preocupación familiar y los costos asociados a la realización de exámenes complementarios e interconsultas innecesarias. A la fecha, no hemos encontrado estudios que aborden este fenómeno.

El presente estudio se propuso como objetivo describir la canalización del crecimiento entre los 2 y los 5 años de vida, en niños aparentemente sanos con talla baja a los 2 años.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en niños menores de 5 años en seguimiento clínico en un hospital universitario de comunidad, entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2019. Este hospital provee seguimiento por pediatras de cabecera y especialistas a niños cuyas familias presentan cobertura de distintas obras sociales o prepagas.

Se incluyeron niños con baja talla a los 2 años, definida como un puntaje Z de talla menor a -2 desviaciones estándares (DE) para edad y sexo, usando estándares de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el calculador antropométrico WHO Anthro Software®.^{7,8}

Se definieron como criterios de exclusión: falta de seguimiento clínico (menos de una evaluación por año durante los primeros 5 años

de vida); prematuridad (menos de 37 semanas de gestación); restricción del crecimiento fetal (peso de nacimiento menor a 2500 gramos o al percentil 3 para edad gestacional);⁹ bajo peso (puntaje Z de peso para la talla menor a -2 DE) y enfermedades crónicas (enfermedad celíaca, hipotiroidismo, enfermedad renal crónica, broncoespasmos a repetición con requerimiento de corticoides inhalados, hepatopatía, cardiopatía, síndromes genéticos, y enfermedades neurológicas, oncológicas o metabólicas) a los 2 años.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica (HCE), que consiste en un repositorio electrónico de datos controlados bajo terminología SNOMED. La completitud de datos de peso y talla en dicho registro es del 72 %, lo cual da cuenta de un registro de alta calidad.

Ante la ausencia de datos confiables respecto a la talla parental, se definió canalización como la adquisición de talla normal para la población general (puntaje Z $\geq$ -2 DE) durante el período de seguimiento. Se consideraron los datos de talla a los 2, 3 y 4 años de vida $\pm$ 6 meses, y 5 años de vida $\pm$ 12 meses, según la frecuencia habitual de controles de salud de niños sanos. Para aquellos con más de un registro anual de talla, se consideró la medición más cercana a los 2, 3, 4 y 5 años. Se evaluó la velocidad de crecimiento anual y se definió como subóptima a la velocidad de crecimiento menor al percentil 25 para edad y sexo.^{10,11}

Se analizó el número de estudios complementarios realizados: generales (hemo-globina, urea, creatinina, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, gammaglobulina, densidad urinaria, tirotrófina, anticuerpos antitransglutaminasa y anti gliadina), específicos (factor de crecimiento similar insulina tipo 1 y cariotipo), pruebas funcionales (hormona de crecimiento luego de pruebas de estimulación) y de diagnóstico por imágenes (radiografía de mano y muñeca izquierda, y tomografías computadas y resonancias magnéticas nucleares de cerebro), y el número de consultas con subespecialidades pediátricas (endocrinología, genética, nutrición y otras relacionadas con el problema). Se evaluó la presencia de enfermedades crónicas diagnosticadas entre los 2 y los 5 años.

Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos y porcentajes, y las variables continuas, como media y DE. Se calculó el intervalo de confianza del 95 % (IC95%) cuando correspondiera. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para el análisis de las variables categóricas y la prueba de Wilcoxon para las

continuas. Se consideró significativo un valor de p menor a 0,05. Se utilizó el programa estadístico Stata 15®.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación de nuestra institución (n.º 5125).

RESULTADOS

Se identificaron 231 niños con talla baja a los 2 años, de los cuales 94 fueron niños nacidos prematuros o con restricción del crecimiento fetal, 69 tenían diagnóstico de enfermedades crónicas y 4 registraban bajo peso para la talla, y fueron excluidos. Se incluyeron, en total, 64 niños aparentemente sanos con puntaje Z de talla menor a -2 DE a los 2 años, de los cuales 38 eran varones.

En la *Tabla 1* y la *Figura 1* se muestra la media de estatura, en mediciones anuales entre los 2 y los 5 años. Se observó canalización de talla entre los 2 y los 5 años de vida en 37/64 niños (58 %; IC95%: 43-70). La diferencia de puntaje Z entre

la medición realizada a los 2 años y a los 5 años fue de 0,68 DE (IC95%: 0,5-0,9; $p < 0,01$). No hubo diferencias significativas según el sexo. La mediana de tiempo a la canalización fue 36 meses (IC95%: 23-43). De los 37 niños que canalizaron, 20 lo hicieron a los 3 años; 8, a los 4 años y 9, a los 5 años de vida.

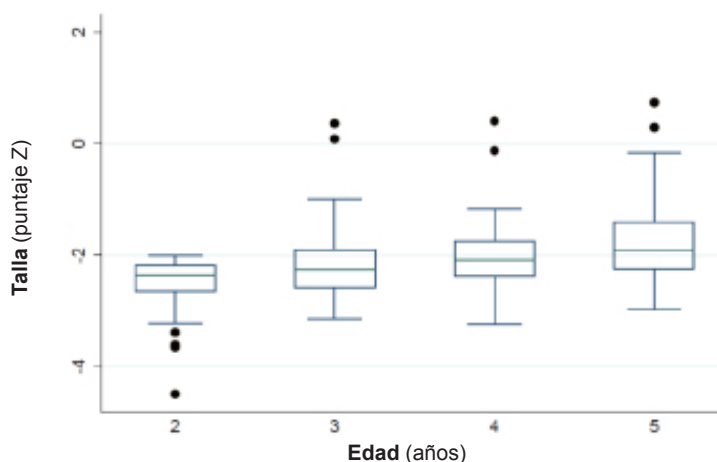
La velocidad de crecimiento anual (media $\pm$ DE) en el grupo que canalizó y en el que no canalizó fue 9,7 $\pm$ 3 y 7,4 $\pm$ 1,1 cm/año a los 3 años ($p < 0,01$), 7 $\pm$ 2,2 y 6,7 $\pm$ 1,9 cm/año a los 4 años ($p = 0,4$), y 7,5 $\pm$ 1,7 y 5,7 $\pm$ 0,9 cm/año a los 5 años ($p < 0,01$), respectivamente. De los 27 niños que no canalizaron, 25 tuvieron al menos un período con velocidad de crecimiento subóptima durante el estudio. Al analizar la trayectoria de crecimiento de los 2 niños restantes, el puntaje Z de talla de uno de ellos era -3,6 DE al inicio del estudio y su talla a los 5 años mostró una ganancia de 1,4 puntos (puntaje Z -2,2 DE); el otro alcanzó un puntaje Z de talla de -2,03 DE, que no fue considerado canalización según las definiciones del estudio.

TABLA 1. Estatura (media $\pm$ DE) y su trayectoria en niños aparentemente sanos con talla baja a los 2 años (n = 64)

Parámetros	2 años	3 años	4 años	5 años
Edad (meses), media $\pm$ DE	24,3 $\pm$ 2,5	36,3 $\pm$ 2,4	47,5 $\pm$ 2,7	59,7 $\pm$ 5,1
Talla (puntaje Z), media $\pm$ DE	-2,48 $\pm$ 0,4	-2,12 $\pm$ 0,6	-2 $\pm$ 0,6	-1,79 $\pm$ 0,7
Talla baja, n (%)	64 (100)	44 (69)	36 (56)	27 (42)

DE: desviación estándar.

FIGURA 1. Estatura en niños aparentemente sanos con talla baja a los 2 años (n=64). Puntaje Z de talla en mediciones anuales



Con respecto al curso clínico, uno de los niños fue diagnosticado con déficit de hormona de crecimiento a los 5 años; este presentó velocidades de crecimiento anormales y talla baja a los 5 años. No se encontraron otras enfermedades endocrinológicas o generales en ninguno de los dos grupos (talla baja a los 5 años y canalización tardía) durante el período de estudio.

La *Tabla 2* muestra el número de interconsultas y estudios realizados. Entre los niños con baja talla a los 5 años, se realizaron estudios generales e interconsultas a subespecialistas en mayor medida que aquellos con canalización del crecimiento.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, más de la mitad de los niños con baja talla a los 2 años presentaron canalización del crecimiento, alcanzando una talla normal para su edad y sexo a los 5 años. La baja talla suele ser un motivo de preocupación para las familias y pediatras. Sin embargo, algunos niños sanos podrían requerir algunos meses o años más que lo clásicamente descrito para lograr una talla normal, sin intervención alguna.

En una cohorte de más de 10 000 niños sanos, se encontró que del 2 % al 10 % de ellos habían cruzado 2 o más percentiles de talla entre los 24 y 60 meses, hallazgo que podría deberse, al menos en parte, a la canalización del crecimiento a edades más tardías.¹² Sería de gran utilidad contar con estudios que permitan predecir factores asociados a este fenómeno. De acuerdo a los resultados del presente estudio, la falta de canalización a los 4 años podría ser considerada un factor de riesgo. En un artículo reciente, Lejarraga describió que las niñas presentan una mayor tendencia a permanecer en el mismo canal

de crecimiento en comparación con los niños.⁵ En esta muestra, no hubo diferencias según el sexo en la canalización del crecimiento.

Existe un grupo de niños que experimentan un retraso en la transición del crecimiento de la infancia al de la niñez asociado a circunstancias como desnutrición, enfermedades crónicas o condiciones socioeconómicas desfavorables.¹³⁻¹⁵ A diferencia de lo que ocurre en otras edades, este fenómeno no es seguido por una fase de crecimiento compensatorio y podría tener un impacto irreversible sobre la talla final.¹⁶ La identificación de factores que permitan diferenciar a los niños con canalización del crecimiento entre los 2 y los 5 años de aquellos con otras condiciones con potencial impacto en la talla final permitiría diseñar estrategias para prevenir esta consecuencia. En este sentido, los hallazgos de este estudio continúan remarcando la importancia de la velocidad de crecimiento como orientador clave para diferenciar un crecimiento normal de uno patológico.¹⁷ La gran mayoría de los niños con talla baja a los 5 años presentaron al menos una velocidad de crecimiento subóptima entre los 2 y los 5 años. El análisis de los dos casos que presentaron velocidades de crecimiento adecuadas reveló que estos niños tuvieron crecimiento compensatorio clínicamente substancial (no sugestivo de enfermedades subyacentes), aunque su talla no fue suficiente para considerar canalización del crecimiento. Como se ha señalado ya en la literatura médica, es posible que aquellos niños con puntaje Z de talla menor a -3 DE requieran una evaluación inicial más exhaustiva.^{18,19}

Ante un niño con talla baja, el pediatra se enfrenta al desafío de comprender si se trata de una variante normal o un signo de una patología, lo cual requiere, en muchos casos, la solicitud de

TABLA 2. Número de estudios e interconsultas realizados en niños aparentemente sanos con talla baja

Estudios e interconsultas	Niños con baja talla a los 5 años (n = 27)	Niños con canalización del crecimiento a los 5 años (n = 37)	Valor de p*
	Media ± DE	Media ± DE	
Estudios generales	7,7 ± 6,7	4,2 ± 5,8	< 0,01
Estudios específicos	0,1 ± 0,4	0,08 ± 0,3	0,6
Pruebas funcionales	0,1 ± 0,4	0,05 ± 0,3	0,3
Estudios de imágenes	0,4 ± 0,6	0,1 ± 0,3	0,02
Consultas a subespecialidades	3,4 ± 3,5	1,4 ± 2,5	< 0,01

* Prueba de Chi-cuadrado.

estudios e interconsultas.^{20,21} No es sorprendente que este estudio haya mostrado una amplia variedad de exámenes complementarios realizados y que una proporción significativa de los niños hayan sido evaluados por profesionales de subespecialidades pediátricas. Resulta interesante el hallazgo de que aquellos que no canalizaron fueron más estudiados que los que sí lo hicieron. Esto coincide con el interés de los pediatras en intentar evaluar la presencia de enfermedades subyacentes, con mayor énfasis en aquellos que no presentaron el crecimiento esperado. No obstante, a pesar de estos esfuerzos, la causa de la baja talla y de la falta de canalización no fue dilucidada. Es posible que algunos casos se expliquen por entidades que no surgen en estudios de laboratorio, como el retardo del crecimiento psicosocial.^{22,23} Sería importante generar un debate multidisciplinario para revisar el enfoque a la evaluación del crecimiento de estos niños en su etapa prenatal y los primeros 2 años.

Asimismo, la solicitud sistemática de estudios complementarios específicos o interconsultas en niños con baja talla podría no estar justificada. Un análisis retrospectivo de más de 1300 niños con baja talla reveló una incidencia de patología del 1,3 % en aquellos sin hallazgos en la anamnesis y examen físico.²⁴ El presente estudio mostró un alto porcentaje de niños con canalización del crecimiento entre los 2 y los 5 años, y, además, la ausencia de nuevos diagnósticos de enfermedades subyacentes en los niños con velocidad de crecimiento normal. A partir de estos hallazgos y de la realización de estudios similares en otras poblaciones, sería posible considerar un cambio en la evaluación de los niños con baja talla. Cuando una exhaustiva anamnesis y evaluación clínica a los 2 años descarten la presencia de indicadores de enfermedad, sería razonable continuar el seguimiento clínico durante algunos años, con potenciales consecuencias positivas en relación con el acceso y costo para el sistema de salud, y menor estrés para el niño y su familia.

Debemos remarcar que en este estudio se excluyeron niños nacidos pretérmino, con bajo peso o con enfermedades crónicas a los 2 años. Estos grupos presentan mayor riesgo de experimentar un retraso en la transición del crecimiento de la infancia al de la niñez.¹⁴ Cuando existen indicadores de patología subyacente, el diagnóstico e intervención oportunos son necesarios para evitar consecuencias en la talla

final.²⁵ Sumado a esto, debemos considerar las características socioeconómicas favorables de la población de un hospital universitario de la comunidad y recordar que la inseguridad alimentaria y condiciones socioeconómicas adversas también constituyen factores de riesgo para el retraso en el crecimiento.¹⁵

El crecimiento compensatorio (*catch-up*) de los niños con restricción del crecimiento fetal se estudió extensivamente. Aunque suele describirse hasta los 2 años, al igual que en la población general, un porcentaje de estos niños canalizan a los 3 años, y una proporción menor lo hace incluso más tarde.²⁶⁻²⁸ En el presente trabajo, los criterios de exclusión se basaron en el peso al nacer, sin conocer las trayectorias de crecimiento intrauterino, por lo que algún paciente con peso al nacer en rango de normalidad y alteración del crecimiento en el último trimestre podría haber sido incluido, lo que explicaría el crecimiento compensatorio posnatal en algunos niños. Asimismo, aunque la presencia de enfermedades o bajo peso a los 2 años en estos niños con seguimiento pediátrico fueron consideradas criterios de exclusión, es posible que algunos de estos niños aparentemente sanos tuvieran baja talla debido a retardo del crecimiento en los primeros dos años de vida por alguna causa no identificada. Si este daño inaparente se hubiera resuelto posteriormente, la adquisición de una talla normal entre los 2 y los 5 años en estos niños podría deberse a crecimiento compensatorio luego de un período de retardo de crecimiento.²⁹

Este estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, por el carácter retrospectivo y el análisis de información en una HCE, la talla de los padres, fundamental para interpretar el crecimiento de cada niño, no pudo ser considerada. Por otro lado, la curva de crecimiento de estos niños durante los primeros 2 años de vida, que podría informar respecto de la causa de falta de canalización, no fue analizada. Además, a pesar de que refleja la población con seguimiento clínico en un hospital universitario de comunidad, se evaluó un número relativamente bajo de pacientes. Por último, es necesario realizar estudios a largo plazo para demostrar la adquisición de una talla final normal. Sin embargo, el presente trabajo puede aportar información valiosa para considerar los tiempos de la canalización del crecimiento en niños aparentemente sanos.

CONCLUSIONES

La mayoría de los niños aparentemente sanos con baja talla a los 2 años presentan canalización del crecimiento antes de los 5 años. La velocidad de crecimiento anual permite identificar aquellos niños con riesgo de no canalizar. ■

REFERENCIAS

- Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev.* 2006; 27(2):141-69.
- Karlberg J. On the construction of the infancy-childhood-puberty growth standard. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989; 356:26-37.
- Smith DW, Truog W, Rogers JE, Greitzer LJ, et al. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. *J Pediatr.* 1976; 89(2):225-30.
- Tanner JM. Factors affecting rate of growth. In: Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. London: Blackwell; 1962. Págs.81-155.
- Lejarraga H. Diferencias de sexo en la canalización del crecimiento y del desarrollo infantil: un ejemplo de regulación genética. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(5):e473-9.
- De Wit CC, Sas TC, Wit JM, Cutfield WS. Patterns of catch-up growth. *J Pediatr.* 2013; 162(2):415-20.
- World Health Organization. Child growth standards. [Acceso: 3 de octubre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>
- World Health Organization. The WHO Anthro Software. [Acceso: 3 de octubre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/software>
- Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, Embleton ND, et al. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. *J Pediatr.* 2018; 196:71-6.e1.
- Tanner JM, Davies S. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr.* 1985; 107:317-29.
- Capítulo 2. Gráficos y percentilos y puntaje Z. En: Comité de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3ra ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013. Págs.36-97. [Acceso: 14 de Abril 2022]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.pdf
- Mei Z, Grummer-Strawn LM, Thompson D, Dietz WH. Shifts in percentiles of growth during early childhood: analysis of longitudinal data from the California Child Health and Development Study. *Pediatrics.* 2004; 113(6):617-27.
- Victora CG, de Onis M, Hallal PC, Blössner M, Shrimpton R. Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics.* 2010; 125(3):e473-80.
- Liu YX, Jallil F, Karlberg J. Growth stunting in early life in relation to the onset of the childhood component of growth. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998; 11(2):247-60.
- Hochberg Z, Albertsson-Wikland K. Evo-devo of infantile and childhood growth. *Pediatr Res.* 2008; 64:2-7.
- Hochberg Z. Evo-devo of child growth II: human life history and transition between its phases. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160(2):135-41.
- Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1994; 125(1):29-35.
- Lacey KA, Parkin JM. Causes of short stature. A community study of children in Newcastle upon Tyne. *Lancet.* 1974; 1(7846):42-5.
- Kaplowitz P, Webb J. Diagnostic evaluation of short children with height 3 SD or more below the mean. *Clin Pediatr (Phila).* 1994; 33(9):530-5.
- Barstow C, Rerucha C. Evaluation of Short and Tall Stature in Children. *Am Fam Physician.* 2015; 92(1):43-50.
- Corripio-Collado R, Fernández-Ramos C, González-Casado I, Moreno-Macián F, et al. Delphi consensus on the diagnosis and treatment of patients with short stature in Spain: GROW-SENS study. *J Endocrinol Invest.* 2022; 45(4):887-97.
- Lejarraga H, Breitman F. Growth failure during the first two years of life. En: Hermanussen M (ed). Auxology: Studying Human Growth and Development. Stuttgart: Schweizerbart; 2013. Págs.54-5.
- Breitman F, del Pino M, Fano V, Lejarraga H. Crecimiento de lactantes con retardo del crecimiento no orgánico. *Arch Argent Pediatr.* 2005; 103(2):110-7.
- Sisley S, Trujillo MV, Khoury J, Backeljauw P. Low incidence of pathology detection and high cost of screening in the evaluation of asymptomatic short children. *J Pediatr.* 2013; 163(4):1045-51.
- Haymond M, Kappelgaard AM, Czernichow P, Biller BM, et al. Early recognition of growth abnormalities permitting early intervention. *Acta Paediatr.* 2013; 102(8):787-96.
- Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Kwan EY, Lam BC, Low LC. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm Res.* 1997; 48(Suppl 1):17-24.
- Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995; 38(5):733-9. Erratum in: *Pediatr Res.* 1996; 39(1):175.
- Itabashi K, Mishina J, Tada H, Sakurai M, et al. Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age; comparison to full-term small for gestational age infants. *Early Hum Dev.* 2007; 83(5):327-33.
- Prader A, Tanner JM, von Harnack G. Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr.* 1963; 62:646-59.

Canalization of growth between 2 and 5 years of age in apparently healthy children with short stature at age 2 years

Alfredo Eymann^{a,c}, Carolina Silva^d, María N. Carozza Colombini^a, María F. Kuspiel^{a,b},
María C. Puga^e, Marina Guglielmino^a, Guillermo Alonso^{a,b,c,f}

ABSTRACT

Introduction. Newborn size is associated with intrauterine conditions. Genetic potential is expressed later; the canalization of growth is typically described up to 24 months of age.

Objective. To describe the canalization of growth between 2 and 5 years of age in apparently healthy children with short stature at age 2 years.

Population and methods. Retrospective, cohort study. Children seen at a community teaching hospital between 2003 and 2019, who had a Z-score for height below -2 SDs for age and sex at age 2 years were included. Infants born preterm, with a low birth weight, and chronic conditions were excluded. Growth patterns were assessed. Canalization was defined as reaching a normal stature for the general population.

Results. Sixty-four children were included; 37 (58%) showed canalization of growth at 5 years old (20 at 3 years, 8 at 4 years, and 9 at 5 years). The growth rate at 3 and 5 years of age was significantly higher among those who showed canalization compared to those who did not; a similar trend was observed at 4 years of age. Among 27 children with short stature at 5 years of age, 25 had at least 1 annual growth velocity below the 25th centile.

Conclusions. Most apparently healthy children with short stature at 2 years old reached a normal stature at 5 years old. The annual growth velocity allows to detect children at risk of not showing canalization.

Key words: canalization, growth and development, growth failure, growth charts.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02567.eng>

To cite: Eymann A, Silva C, Carozza Colombini MN, Kuspiel MF, et al. Canalization of growth between 2 and 5 years of age in apparently healthy children with short stature at age 2 years. Arch Argent Pediatr 2023;121(1):e202202567.

^a Service of Clinical Pediatrics, Department of Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina;

^b Division of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina; ^c Academic Department of Pediatrics, Instituto Universitario del Hospital Italiano, City of Buenos Aires, Argentina;

^d Division of Endocrinology and Diabetes, BC Children's Hospital and British Columbia University, British Columbia, Canada;

^e Department of Research, Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina; ^f Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidad de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Carolina Silva: carolina.silvablanco@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-14-2022

Accepted: 4-12-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No derivatives license 4.0 International. Attribution- allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial- Only noncommercial uses of the work are permitted. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Growth during childhood is regulated by multiple factors that interrelate in an intricate manner. Newborn size is mainly a reflection of intrauterine conditions. The genetic potential for growth begins to be expressed in the postnatal life. At around 2 years of age, most children are positioned in a growth channel in accordance with their genetic potential, a phenomenon known as canalization.^{2,3} The classic concept of canalization of growth at 2 years of age is based on studies showing very low concordance between child and parent size at birth, and substantial change during childhood, with a correlation coefficient of approximately 0.5 at 2–3 years.⁴ After this period, it is expected that the child's growth curve will remain within this growth channel if the child's health status is adequate.^{5,6}

However, according to observations from clinical practice in our setting, some children may reach their genetic channel at a later age. Demonstrating the canalization of growth in children between 2 and 5 years of age would reduce family concerns and costs associated with unnecessary ancillary tests and consultations. To date, we have not found any study that addresses this phenomenon.

The objective of this study was to describe the canalization of growth between 2 and 5 years of age in apparently healthy children with short stature at age 2 years.

POPULATION AND METHODS

This was a retrospective cohort study in children younger than 5 years of age followed-up in a community teaching hospital between January 1st, 2003 and December 31st, 2019. In this hospital, pediatricians and subspecialists care for children whose families have health coverage through a private or a social health care insurance.

Children with short stature at age 2 years, defined as a height Z-score below -2 standard deviations (SDs) for age and sex, were included using the growth standards established by the World Health Organization (WHO) and the WHO Anthro Software®, an anthropometric calculator.^{7,8}

The following exclusion criteria were defined: lack of clinical follow-up (less than 1 assessment per year during the first 5 years of life); prematurity (less than 37 weeks of gestation); fetal growth restriction (birth weight of less than 2500 grams or below the 3rd percentile for gestational age);⁹

low weight (weight-for-height Z-score below -2 SDs), and chronic diseases (celiac disease, hypothyroidism, chronic kidney disease, recurrent bronchospasm requiring inhaled corticosteroids, liver disease, heart disease, genetic syndromes, cancer, and neurological or metabolic diseases) at 2 years old.

Data were collected from electronic medical records (EMRs), which includes an electronic repository of controlled data based on the SNOMED clinical terms. The completeness of weight and height data in this registry is 72%, which indicates a high quality registry.

In the absence of reliable data on parental height, canalization was defined as reaching a normal stature for the general population (Z-score $\geq$ -2 SDs) during the follow-up period. Height data were considered at 2, 3, and 4 years $\pm$ 6 months, and at 5 years $\pm$ 12 months, according to the usual frequency of health checkups for healthy children. For those with more than 1 annual height measurement, the value obtained closest to 2, 3, 4, and 5 years of age was taken into account. The annual growth velocity was assessed; a growth velocity below the 25th centile for age and sex, was considered suboptimal.^{10,11}

The number of ancillary tests performed was analyzed: general (hemoglobin, urea, creatinine, alkaline phosphatase, calcium, phosphorus, gamma globulin, urinary density, thyrotropin, anti-transglutaminase and anti-gliadin antibodies), specific (insulin-like growth factor-1 and karyotype), stimulation tests (growth hormone after stimulation tests), and imaging tests (X-ray of the left hand and wrist, and computed tomography and magnetic resonance imaging of the brain), and the number of consultations with pediatric subspecialties (endocrinology, genetics, nutrition, and others related to the condition). The presence of chronic diseases diagnosed between 2 and 5 years of age was assessed.

Categorical variables were expressed as absolute values and percentage, and continuous variables, as mean and SD. The 95% confidence interval (CI) was calculated when applicable. The χ^2 test was used for the analysis of categorical variables and the Wilcoxon test, for continuous variables. A value of $p < 0.05$ was considered significant. The statistical software package used was Stata® 15.

The study was approved by the Ethics Committee for Research Protocols of the institution (no. 5125).

RESULTS

A total of 231 children with short stature at 2 years of age were identified; 94 had been born preterm or had fetal growth restriction, 69 had been diagnosed with a chronic disease, and 4 had a record of low weight for height; they were all excluded. A total of 64 apparently healthy children with a height Z-score below -2 SDs at 2 years of age were included; 38 were males.

Table 1 and *Figure 1* show the annual height measurements between 2 and 5 years of age. Canalization was observed between 2 and 5 years of age in 37/64 children (58%, 95% CI: 43-70). The difference in the Z-score between the measurement at 2 and 5 years was 0.68 SD (95% CI: 0.5-0.9, $p < 0.01$). No significant differences were observed in terms of sex. The median time until canalization was reached was 36 months (95% CI: 23-43). Out of 37 children who canalized, 20 did at 3 years; 8, at 4 years; and 9, at 5 years.

The annual growth velocity (mean $\pm$ SD) in the group with and without canalization was 9.7 ± 3 and 7.4 ± 1.1 cm/year at 3 years ($p < 0.01$), 7 ± 2.2 and 6.7 ± 1.9 cm/year at 4 years ($p = 0.4$),

and 7.5 ± 1.7 and 5.7 ± 0.9 cm/year at 5 years ($p < 0.01$), respectively. Out of 27 children who did not reach canalization, 25 had at least a period of suboptimal growth rate during the study. The analysis of the growth pattern of the 2 remaining children showed that the height Z-score in 1 of them was -3.6 SDs at the beginning of the study, and height at 5 years of age showed a 1.4-point gain (Z-score: -2.2 SDs); the other child reached a height Z-score of -2.03 SDs, and this was not considered canalization as per the study definitions.

In relation to clinical course, 1 of the children was diagnosed with growth hormone deficiency at 5 years of age and showed abnormal growth rates and a short stature at 5 years. No other endocrine or general conditions were observed in either group (short stature at 5 years and late canalization) during the study period.

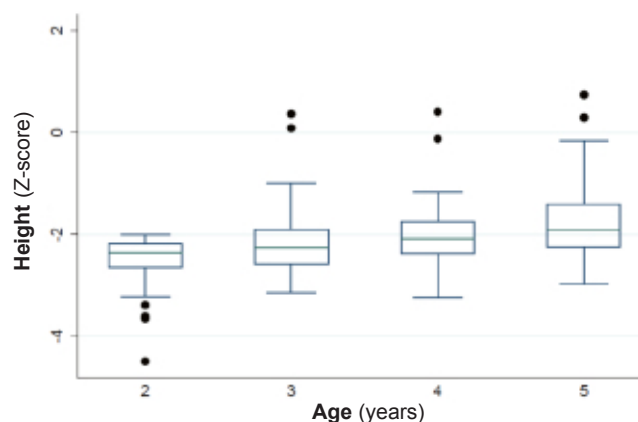
Table 2 shows the number of consultations and tests performed. Among children with short stature at age 5 years, a higher number of general tests and consultations with subspecialists were carried out than among those with canalization of growth.

Table 1. Height (mean $\pm$ SD) and height trajectory in apparently healthy children at 2 years of age (n = 64)

Parameters	2 years	3 years	4 years	5 years
Age (months), mean $\pm$ SD	24.3 $\pm$ 2.5	36.3 $\pm$ 2.4	47.5 $\pm$ 2.7	59.7 $\pm$ 5.1
Height (Z-score), mean $\pm$ SD	-2.48 $\pm$ 0.4	-2.12 $\pm$ 0.6	-2 $\pm$ 0.6	-1.79 $\pm$ 0.7
Short stature, n (%)	64 (100)	44 (69)	36 (56)	27 (42)

SD: standard deviation.

Figure 1. Height in apparently healthy children at 2 years of age (n = 64). Height Z-score as per annual measurements



DISCUSSION

In this study, more than half of the children with short stature at 2 years of age showed growth canalization and reached a standard stature for their age and sex at age 5 years. Short stature is often a cause for concern for families and pediatricians. However, some healthy children may require a few months or years longer than what has been typically described to achieve a normal stature, without intervention.

In a cohort of more than 10 000 healthy children, it was observed that 2% to 10% of them had crossed 2 or more height percentiles between 24 and 60 months of age; this finding may be due, at least in part, to the canalization of growth at a later age.¹² It would be very useful to have further studies looking at factors that may predict this phenomenon. According to the results of this study, the lack of canalization at 4 years of age could be considered a risk factor. In a recent article, Lejarraga described that girls have a greater tendency to remain in the same growth channel compared to boys.⁵ In our sample, no differences were observed between sexes in terms of canalization of growth.

There is a group of children who experience a delay in the transition from growth during infancy to childhood in association with circumstances such as malnutrition, chronic diseases or unfavorable socioeconomic conditions.^{13–15} Unlike what occurs at other ages, this phenomenon is not followed by a phase of catch-up growth and could have an irreversible impact on final stature.¹⁶ The identification of factors that allow differentiating children with canalization of growth between 2 and 5 years of age from those with other conditions with potential impact on their final stature would allow designing strategies

to prevent this consequence. In this regard, the findings of this study continue to underscore the importance of growth velocity as a key guide to differentiate normal from pathological growth.¹⁷ The vast majority of children with short stature at 5 years of age had at least a suboptimal growth velocity between 2 and 5 years old. The analysis of the 2 cases with an adequate growth rate revealed that these children showed a clinically substantial catch-up growth (not suggestive of underlying diseases), although their height was not sufficient to consider canalization of growth. As noted in the medical literature, children with height Z-scores below -3 SDs may require a more comprehensive initial assessment.^{18,19}

When seeing a child with short stature, pediatricians face the challenge of establishing whether this is a normal variant or a sign of a disease, which in many cases requires ordering other tests and subspecialty consultations.^{20,21} Not surprisingly, this study showed a wide variety of ancillary tests performed and a significant number of children were assessed by pediatric subspecialists. It is interesting to note that children who did not canalize underwent a higher number of tests than those who did. This is consistent with pediatricians' interest in trying to findx for underlying diseases, with greater emphasis on those who did not exhibit the expected growth. However, despite these efforts, the cause of short stature and lack of canalization of growth has not been elucidated. Most likely, some cases may be explained by entities that are not observed in laboratory tests, such as psychosocial growth retardation.^{22,23} It would be important to generate a multidisciplinary discussion to review the approach to the assessment of growth in these children in their prenatal stage and their first 2 years of life.

Table 2. Number of tests and consultations carried out in apparently health children with short stature

Tests and consultations	Children with short stature at 5 years of age (n = 27) Mean ± SD	Children with canalization of growth at 5 years of age (n = 37) Mean ± SD	p value*
General tests	7.7 ± 6.7	4.2 ± 5.8	< 0.01
Specific tests	0.1 ± 0.4	0.08 ± 0.3	0.6
Function tests	0.1 ± 0.4	0.05 ± 0.3	0.3
Imaging tests	0.4 ± 0.6	0.1 ± 0.3	0.02
Subspecialty consultations	3.4 ± 3.5	1.4 ± 2.5	< 0.01

* χ^2 test.

In addition, the systematic request of specific ancillary tests or consultations in children with short stature may not be justified. A retrospective analysis of more than 1300 children with short stature showed a 1.3% incidence of disease in children whose history and physical examination did not show any findings.²⁴ This study found a high percentage of children who showed canalization of growth between the ages of 2 and 5 and also the absence of new diagnoses of underlying diseases in children with a normal growth velocity. Based on these findings and on similar studies in other populations, it would be possible to consider a change in the assessment of children with short stature. When a comprehensive history taking and clinical assessment at 2 years of age rule out the presence of disease indicators, it would be reasonable to continue clinical follow-up for a few years, with potential positive consequences in relation to health care system access and costs, and less stress for children and their families.

It should be noted that this study excluded children who had been born preterm, had a low birth weight or chronic diseases at 2 years of age. These groups are at increased risk for a delay in the transition from growth during infancy to childhood.¹⁴ When indicators of underlying disease are present, an early diagnosis and intervention are necessary to prevent consequences in final stature.²⁵ In addition, it is also worth considering that the population of this community teaching hospital has favorable socioeconomic characteristics, and that food insecurity and adverse socioeconomic conditions are also risk factors for growth retardation.¹⁵

Catch-up growth in children with fetal growth restriction has been extensively studied. Although it is usually described up to 2 years of age, as in the general population, a percentage of these children canalize at 3 years, and a smaller proportion do so even later.²⁶⁻²⁸ In this study, exclusion criteria were based on birth weight—regardless of knowledge of intrauterine growth trajectories—. Therefore, some patients with a birth weight in the normal range and growth disorders in the last trimester could have been included, which may account for the postnatal catch-up growth observed in some children. Likewise, although the presence of diseases or low weight at 2 years of age in these children undergoing pediatric follow-up were considered exclusion criteria, it is possible that some of these apparently healthy children had short stature due

to growth retardation in the first 2 years of life of unknown cause. If such unapparent damage had subsequently resolved, reaching a normal stature between 2 and 5 years old in these children could be due to catch-up growth following a period of growth retardation.²⁹

This study has a series of limitations. First of all, due to its retrospective nature and the fact that analyzed data were obtained from an EMR, it was not possible to study parental height—key for interpreting children's growth. Secondly, the growth curve of these children during the first 2 years of life, which could provide information on the cause of lack of canalization, was not analyzed. In addition, although our sample reflects the pediatric population receiving care in a community teaching hospital, it was relatively small. Lastly, long-term studies are required to demonstrate if children reached a normal final height. However, this study may provide valuable information to consider the timing of canalization of growth in apparently healthy children.

CONCLUSIONS

Most apparently healthy children with short stature at 2 years old reach canalization of growth before 5 years old. The annual growth velocity allows to identify children at risk of not showing canalization. ■

REFERENCES

1. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev.* 2006; 27(2):141-69.
2. Karlberg J. On the construction of the infancy-childhood-puberty growth standard. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989; 356:26-37.
3. Smith DW, Truog W, Rogers JE, Greitzer LJ, et al. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. *J Pediatr.* 1976; 89(2):225-30.
4. Tanner JM. Factors affecting rate of growth. In: Tanner JM. *Growth at adolescence.* 2nd ed. London: Blackwell; 1962. Pages.81-155.
5. Lejarraga H. Diferencias de sexo en la canalización del crecimiento y del desarrollo infantil: un ejemplo de regulación genética. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(5):e473-9.
6. De Wit CC, Sas TC, Wit JM, Cutfield WS. Patterns of catch-up growth. *J Pediatr.* 2013; 162(2):415-20.
7. World Health Organization. Child growth standards. [Accessed on: October 3rd, 2021]. Available at: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>
8. World Health Organization. The WHO Anthro Software. [Accessed on: October 3rd, 2021]. Available at: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/software>
9. Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, Embleton ND, et al. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. *J Pediatr.* 2018; 196:71-6.e1.
10. Tanner JM, Davies S. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J*

- Pediatr.* 1985; 107:317-29.
11. Capítulo 2. Gráficos y percentilos y puntaje Z. In: Comité de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3.^a ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013. Pages 36–97. [Accessed on: April 14th, 2022]. Available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.pdf
 12. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Thompson D, Dietz WH. Shifts in percentiles of growth during early childhood: analysis of longitudinal data from the California Child Health and Development Study. *Pediatrics*. 2004; 113(6):617-27.
 13. Victora C G, de Onis M, Hallal PC, Blössner M, Shrimpton R. Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics*. 2010; 125(3):e473-80.
 14. Liu YX, Jalil F, Karlberg J. Growth stunting in early life in relation to the onset of the childhood component of growth. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998; 11(2):247-60.
 15. Hochberg Z, Albertsson-Wikland K. Evo-devo of infantile and childhood growth. *Pediatr Res*. 2008; 64:2-7.
 16. Hochberg Z. Evo-devo of child growth II: human life history and transition between its phases. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160(2):135-41.
 17. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1994; 125(1):29-35.
 18. Lacey KA, Parkin JM. Causes of short stature. A community study of children in Newcastle upon Tyne. *Lancet*. 1974; 1(7846):42-5.
 19. Kaplowitz P, Webb J. Diagnostic evaluation of short children with height 3 SD or more below the mean. *Clin Pediatr (Phila)*. 1994; 33(9):530-5.
 20. Barstow C, Rerucha C. Evaluation of Short and Tall Stature in Children. *Am Fam Physician*. 2015; 92(1):43-50.
 21. Corripio-Collado R, Fernández-Ramos C, González-Casado I, Moreno-Macián F, et al. Delphi consensus on the diagnosis and treatment of patients with short stature in Spain: GROW-SENS study. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45(4):887-97.
 22. Lejarraga H, Breitman F. Growth failure during the first two years of life. In: Hermanussen M (ed). *Auxology: Studying Human Growth and Development*. Stuttgart: Schweizerbart; 2013. Pages.54–5.
 23. Breitman F, del Pino M, Fano V, Lejarraga H. Crecimiento de lactantes con retardo del crecimiento no orgánico. *Arch Argent Pediatr*. 2005; 103(2):110-7.
 24. Sisley S, Trujillo MV, Khoury J, Backeljauw P. Low incidence of pathology detection and high cost of screening in the evaluation of asymptomatic short children. *J Pediatr*. 2013; 163(4):1045-51.
 25. Haymond M, Kappelgaard AM, Czernichow P, Biller BM, et al. Early recognition of growth abnormalities permitting early intervention. *Acta Paediatr*. 2013; 102(8):787-96.
 26. Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Kwan EY, Lam BC, Low LC. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm Res*. 1997; 48(Suppl 1):17-24.
 27. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*. 1995; 38(5):733-9. Erratum in: *Pediatr Res*. 1996; 39(1):175.
 28. Itabashi K, Mishina J, Tada H, Sakurai M, et al. Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age; comparison to full-term small for gestational age infants. *Early Hum Dev*. 2007; 83(5):327-33.
 29. Prader A, Tanner JM, von Harnack G. Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr*. 1963; 62:646-59.

Comparación del desempeño de dos pruebas para la evaluación del neurodesarrollo infantil en un hospital pediátrico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Mercedes Manjarín^a , Luciana Lombardo^a, Ana Kannemann^a, Fernando Torres^a ,
Fernando Maidana^a, Jimena Gómez Sosa^a, Miriam Bonadeo^a

RESUMEN

Introducción. La detección precoz de los trastornos del desarrollo permite aplicar acciones que mejoren su evolución y pronóstico. En nuestro país, la Prueba Nacional de Pesquisa (PRUNAPE) requiere de un profesional certificado. El Instrumento de Observación del Desarrollo Infantil (IODI) es una herramienta de vigilancia sistematizada del desarrollo que no requiere especialización para su aplicación. La utilización del IODI como herramienta de evaluación del neurodesarrollo sería de utilidad por su fácil aplicabilidad.

Objetivo. Evaluar el desempeño del IODI como prueba de vigilancia de trastornos del desarrollo utilizando la PRUNAPE como patrón de oro.

Población y métodos. Estudio prospectivo analítico de prueba diagnóstica. Se incluyeron de forma aleatoria pacientes de 1 mes a 4 años, cuyos padres dieron el consentimiento para participar.

Se evaluó el desempeño del IODI usando la PRUNAPE como patrón de oro. Se estimaron los valores de clivaje de sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN), y las razones de verosimilitud positiva y negativa (RVP y RVN, respectivamente).

Resultados. Se evaluaron 91 pacientes; 24 no pasaron la PRUNAPE, de los cuales 21 tampoco pasaron el IODI (sensibilidad: 87,5 %; especificidad: 79,1 %; valor predictivo positivo: 60,1 %; valor predictivo negativo: 94,6 %). Razón de verosimilitud positiva: 4,2; negativa: 0,2.

Conclusión. El IODI mostró un desempeño aceptable como prueba de vigilancia de trastornos del desarrollo en comparación con la PRUNAPE.

Palabras clave: desarrollo infantil, trastornos del neurodesarrollo, vigilancia.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02529>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02529.eng>

Cómo citar: Manjarín M, Lombardo L, Kannemann A, Torres F, et al. Comparación del desempeño de dos pruebas para la evaluación del neurodesarrollo infantil en un hospital pediátrico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202102529.

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

Correspondencia para Mercedes Manjarín: mmanjarin@tisistemas.com.ar

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 3-12-2021

Aceptado: 2-5-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El desafío que enfrentan los pediatras al cuidado de los niños y sus familias es asegurar tanto su salud física como su desarrollo. Estructurar un entorno físico y social contenedor y enriquecedor del neurodesarrollo se convierte en un componente fundamental del cuidado y el seguimiento ambulatorio de las familias.^{1,2}

La detección temprana de los problemas del desarrollo psicomotor del niño es una de las acciones relevantes que se debe cumplir en el primer nivel de atención. En Argentina, a través de métodos de pesquisa, se ha encontrado una tasa de alteraciones del neurodesarrollo del 20 %.³⁻⁵ Teniendo en cuenta la neuroplasticidad de los niños en las primeras etapas de la vida, la detección precoz permite aplicar acciones terapéuticas y de apoyo que mejoren sustancialmente la evolución y el pronóstico. Esto permitiría obtener mejores resultados en los tratamientos y planes de rehabilitación. De esta manera se afrontarían menores costos, tanto en lo que respecta al sufrimiento del niño y su familia como a los costos económicos de la atención médica.^{3,4}

A pesar de la existencia de diversas herramientas nacionales e internacionales para la evaluación del neurodesarrollo, estas no han sido totalmente incorporadas a la práctica cotidiana del pediatra. Muchas son de bajo costo, fácil aplicación y requieren un mínimo entrenamiento por parte del profesional que las implementa.²

La Prueba Nacional de Pesquisa (PRUNAPE) es una prueba sencilla, de bajo costo, destinada a la detección de problemas inaparentes del desarrollo en menores de 6 años. Es la única herramienta de tamizaje realizada con población argentina. En las Guías para la supervisión de la salud de niños y adolescentes, la Sociedad Argentina de Pediatría recomienda aplicarla como mínimo 2 veces en los primeros 5 años de vida del niño.⁶

La PRUNAPE debe ser administrada por profesionales entrenados y su aplicación requiere aproximadamente 15 minutos. Tiene una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 93 %.⁶

En el año 2015, el Ministerio de Salud de la Nación desarrolló el Instrumento de Observación del Desarrollo Infantil (IODI), y lo recomienda para la implementación en la práctica clínica del primer nivel de atención.⁷

El IODI constituye una herramienta de vigilancia para la observación sistematizada

del desarrollo durante la consulta, es de fácil aplicación y no requiere un alto grado de entrenamiento. No utiliza instrumentos específicos para su aplicación, puede utilizarse en todas las consultas pediátricas del paciente y permite tener una vigilancia del neurodesarrollo de manera longitudinal. Además, incorpora pautas vinculares de las que carecen otras pruebas, entre ellas la PRUNAPE. Su objetivo es permitir el seguimiento del desarrollo en menores de 4 años y contribuir a la detección oportuna de situaciones de riesgo y signos de alarma.⁷

Si bien hay instrumentos de pesquisa validados a nivel nacional desde hace varios años, aún no se ha sistematizado su implementación durante el control de salud. La aplicación sistemática de un instrumento para la detección de trastornos del desarrollo (TD) permitiría un diagnóstico oportuno y una derivación a tiempo.^{8,9}

Debido a la ya mencionada alta tasa de TD, y su diagnóstico y tratamiento tardío, que conlleva peores pronósticos por la pérdida de neuroplasticidad, se consideró la necesidad de la utilización del IODI en la práctica diaria, más allá de la recomendación del Ministerio de Salud, por ser una herramienta de bajo costo y corto entrenamiento, por lo que se decidió compararlo con la PRUNAPE, por ser una prueba validada en la población argentina.

OBJETIVO

Evaluar el desempeño del IODI como prueba de vigilancia de trastornos del desarrollo utilizando la PRUNAPE como patrón de oro en una población de niños que asiste a los consultorios externos de pediatría.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño

Estudio prospectivo analítico de prueba diagnóstica.

Criterios de inclusión

Niños entre 1 mes y 4 años que concurren al Consultorio Externo de Clínica Pediátrica del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE) durante los meses de marzo a octubre de 2018 y cuyos padres accedieron a firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Pacientes que cursaban enfermedad aguda, malformaciones esqueléticas, déficit motor y/o

sensitivo y pacientes con diagnóstico previo de patología del neurodesarrollo.

Selección de pacientes

Se seleccionaron 2 pacientes por día en forma aleatoria del listado de turnos de pacientes menores de 4 años que cumplieron con los criterios de inclusión hasta completar el tamaño de muestra.

A cada sujeto incluido se le aplicó el mismo día ambas pruebas en forma alternativa, con un tiempo de descanso entre ambas. Se asignaron dos profesionales, uno de ellos a cargo de la toma del IODI y el otro, de la PRUNAPE. La mitad de los pacientes comenzaron con IODI y la otra mitad con PRUNAPE; ningún evaluador sabía el resultado de la otra prueba.

Variables

Variable en estudio: el IODI, considerada como variable categórica (pasa o no pasa la prueba) según las recomendaciones para su aplicación (pasa cuando la pauta evaluada se mantenía en zona verde y no pasa a aquella pauta que no cumplía el paciente al momento de la consulta, independientemente de que estuviera en rango de riesgo o zona de alarma).⁷

Variable de resultado o patrón de oro: la PRUNAPE, considerada como variable categórica (pasa o no pasa la prueba) según las recomendaciones para su aplicación.⁶

Variables de control

Edad: considerada como edad decimal en años, según fecha de nacimiento y fecha de la consulta. Variable numérica continua.

Sexo: masculino o femenino.

Peso de nacimiento: peso adecuado para edad gestacional. Variable categórica Sí/No.

Edad gestacional: variable numérica continua expresada en semanas.

Presencia de comorbilidades o antecedentes de riesgo: variable categórica Sí/No. Se consignará positivo la presencia de al menos una de las siguientes: cardiopatía congénita o adquirida, inmunodeficiencia congénita o adquirida, prematuridad, enfermedades en el período perinatalógico, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, displasia broncopulmonar o cualquier patología crónica que no altere el neurodesarrollo.

Nivel de instrucción materna, paterna o del cuidador: primario, secundario, terciario (completos/incompletos). Variable ordinal.

Tabaquismo en el hogar: considerado como cualquier conviviente que fume dentro del hogar. Variable categórica Sí/No.

Internaciones previas: variable categórica Sí/No.

Cobertura de salud: variable categórica. Se asignará alguna de las siguientes categorías: Sin obra social. Con obra social. Cobertura porteña. Cobertura prepaga privada.

Convivientes: número de convivientes. Variable continua discreta.

Tamaño muestral

Se asumió una prevalencia de sujetos que fallan la PRUNAPE del 20 % y se esperó una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 80 %, una precisión del 10 % y un nivel de confianza del 95 % para el IODI. Con base en estas estimaciones, se calculó un tamaño muestral de 92 pacientes para ser evaluados por ambas pruebas.^{1,3,5} Se utilizó el programa Epidat 4.2.2®.

Análisis estadístico

Se describen las variables estudiadas mediante números absolutos para variables categóricas y media con desviación estándar o mediana con intervalo intercuartílico (IIC) para variables numéricas según ajuste o no a normalidad evaluada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se estimaron los valores de clivaje de sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN), y las razones de verosimilitud positiva y negativa (RVP y RVN) del IODI, comparando con la PRUNAPE como patrón de oro. Todos los valores se presentan con su intervalo de confianza del 95 % (IC95%). Se utilizó el programa SPSS 20.0®.

Consideraciones éticas

En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado del cuidador. En caso de que el sujeto fallara alguna de las dos pruebas, uno de los investigadores del estudio se encargó de facilitar el acceso a los diferentes servicios interdisciplinarios. Se mantuvo el anonimato de los casos. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del HGNPE.

RESULTADOS

De 94 pacientes reclutados, 3 debieron ser

excluidos porque no se pudo completar una de las pruebas, finalmente se evaluaron 91 pacientes. La edad promedio fue de $1,9 \pm 1,1$ años, 37 niñas; el resto de las variables sociodemográficas registradas se muestran en la *Tabla 1*. La prevalencia de pacientes que no pasaron la PRUNAPE fue del 26,4 % (IC95%: 17,9-36,8).

De 91 pacientes estudiados, 24 pasaron la PRUNAPE, de los cuales 21 no pasaron el IODI (sensibilidad: 87,5 %; IC95%: 66,5-96,7). Por su parte, 67 pasaron la PRUNAPE de los cuales 53 pasaron el IODI (especificidad: 79,1 %; IC95%: 67,1-87,7). De los 35 pacientes que no pasaron el IODI, 14 pasaron la PRUNAPE (valor predictivo positivo: 60,1 %; IC95%: 42,2-76,6), mientras que de los 56 que pasaron el IODI, 3 que no pasaron la PRUNAPE (valor predictivo negativo: 94,6 %; IC95%: 84,2-98,6). La RVP fue de 4,2 (IC95%: 2,6-6,8) y la RVN fue de 0,2 (IC95%: 0,05-0,4) (*Tabla 2*).

Respecto de los 3 pacientes que pasaron el IODI y no pasaron la PRUNAPE, 2 de ellos fallaron en el ítem control de esfínteres.

En cuanto al hábito tabáquico en cuidadores, 13 de 40 sujetos que no pasaron la PRUNAPE fumaban vs. 11 de 51 que no refirieron este hábito (riesgo relativo [RR]: 1,5; IC95%: 0,7-4,5; $p = 0,4$). En cuanto al nivel educativo materno, tenían secundario incompleto o menor 13 de 45 sujetos que no pasaron la PRUNAPE versus un nivel superior de estudios en 11 de 46 (RR: 1,2; IC95%: 0,6-2,4; $p = 0,7$).

DISCUSIÓN

El IODI es una herramienta de vigilancia para la evaluación de desarrollo infantil diseñada y recomendada por el Ministerio de Salud de la Nación para su utilización en el primer nivel de atención. Los resultados sugieren que el IODI sería una herramienta útil para la vigilancia del desarrollo infantil, comparado con la PRUNAPE. En la población estudiada, se observaron valores de sensibilidad y valor predictivo negativo aceptables para sugerir la utilización del IODI en la vigilancia del desarrollo en el primer nivel de atención.⁸

En el presente trabajo, se observó que la prevalencia de trastornos del neurodesarrollo fue similar a la publicada en bibliografía.^{1,3,5} Considerando que la muestra fue tomada en forma aleatoria de la agenda de turnos programados de pacientes del consultorio vespertino de un hospital pediátrico, es posible que se hayan evitado sesgos de selección. Respecto de las variables asociadas con mayor frecuencia a alteraciones del desarrollo pesquiasadas por la PRUNAPE referidas en trabajos previos, no se observó una asociación significativa tanto del hábito tabáquico como del nivel educativo materno, probablemente como consecuencia de un tamaño de muestra pequeño en nuestra investigación.^{10,11}

Con base en la bibliografía existente que avala lograr el control de esfínteres a mayor edad de lo descripto en la PRUNAPE, cabe destacar que los 2 pacientes que pasaron el

TABLA 1. Variables sociodemográficas registradas (N = 91)

Parámetros	n
Sexo (fem./masc.)	37/54
Edad *	$1,9 \pm 1,1$
Embarazo patológico (sí/no)	23/68
Uso de drogas en el embarazo (sí/no)	3/88
Edad gestacional (semanas)	$38,2 \pm 2,8$
Antecedentes perinatólogicos (sí/no)	18/73
Peso de nacimiento (kg)*	$3,1 \pm 0,7$
Alimentación a pecho materno exclusivo (sí/no)	48/43
Vacunación completa (sí/no)	77/15
Consanguinidad (sí/no)	1/90
Antecedentes personales (sí/no)	44/47
Número de convivientes *	$4,8 \pm 1,8$
Medio tabáquico (sí/no)	40/51
Educación materna menor a secundario incompleto (sí/no)	45/46
Educación paterna menor a secundario incompleto (sí/no)	61/30

*Promedio $\pm$ desviación estándar.

TABLA 2. Resultados de la comparación entre la aplicación del IODI y de la PRUNAPE

IODI*	PRUNAPE**		
	Resultado	No pasa	Pasa
	Total		
	No pasa	21	14
	Pasa	3	53
	Total	24	67

*IODI: Instrumento de Observación de Desarrollo Infantil.

**PRUNAPE: Prueba Nacional de Pesquisa.

IODI, pero no la PRUNAPE fue justamente por no superar el ítem control de esfínteres, un punto destacado que se deberá tener en cuenta en futuras investigaciones.^{12,13}

En la muestra estudiada, el IODI mostró un desempeño aceptable, comparado con la PRUNAPE. Estos resultados podrían ser relevantes considerando la importancia de contar con una herramienta de vigilancia que no dependa del juicio clínico del pediatra, de su experiencia y de su visión subjetiva.⁸

Debido a que la PRUNAPE requiere capacitación, instrumental y mayor tiempo para su aplicación, sumado al alto volumen de pacientes atendidos en algunos casos, podría dificultar su utilización masiva en el primer nivel de atención.¹⁴ La utilización del IODI es una alternativa aplicable para mejorar los tiempos, los costos y, sobre todo, el acceso de toda la población a una prueba estandarizada de seguimiento del neurodesarrollo infantil.^{6,7}

El presente trabajo presenta potenciales debilidades. Si bien se incluyó un paciente menos que el tamaño de muestra calculado, los resultados evidencian una precisión que podría ser aceptable. Todos los sujetos fueron evaluados por un investigador que realizó el IODI y por otro investigador distinto que realizó la PRUNAPE. Podría haber sido útil que ambos investigadores aplicaran en forma aleatoria ambas pruebas para evitar posibles sesgos de observación. La investigación fue realizada en una población local, pero se podría ampliar a nivel nacional, a diferentes poblaciones de nuestro país.

CONCLUSIÓN

En la muestra estudiada, el desempeño del IODI versus la PRUNAPE mostró aceptable sensibilidad y valor predictivo negativo. El IODI podría ser una herramienta de vigilancia confiable para la evaluación y el seguimiento del desarrollo infantil en el consultorio del pediatra. Son necesarios más estudios al respecto. ■

Agradecimientos

A la Dra. Iris Schapira y a la Dra. Vivian Bokser.

REFERENCIAS

- Lejarraga H. Prevención secundaria de la discapacidad: la detección oportuna de trastornos del desarrollo en la infancia. *Med Infant*. 2008;XV(2):141-9.
- Álvarez Gómez MJ, Soria Aznar J, Galbe Sánchez-Ventura J. Importancia de la vigilancia del desarrollo psicomotor por el pediatra de Atención Primaria: revisión del tema y experiencia de seguimiento en una consulta en Navarra. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11(41):65-87.
- Comité de Crecimiento y Desarrollo. Guía para el seguimiento del desarrollo infantil en la práctica pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115 (Supl 3):s53-62.
- Lejarraga H, Menéndez AM, Menzano E, Guerra L, et al. Screening for developmental problems at primary care level: a field programme in San Isidro, Argentina. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22(2):180-7.
- Boyle C, Boulet S, Schieve L, Cohen R, et al. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*. 2011;127(6):1034-42.
- Pascucci MC, Lejarraga H, Kelmansky D, Álvarez M, et al. Validación de la prueba nacional de pesquisa de trastornos de desarrollo psicomotor en niños menores de 6 años. *Arch Argent Pediatr*. 2002;100(5):374-85.
- Alchouron C, Corin M, Di Ciencia A, Krupitzky S, et al. Criterios para la aplicación del Instrumento de Observación del Desarrollo Infantil (IODI). Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2017. [Consulta: 15 de diciembre del 2018]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000001082cnt-guia-iodi-dic-2017.pdf>
- Romo-Pardo B, Liendo-Vallejos S, Vargas-López G, Rizzoli-Córdoba A, Buenrostro-Márquez G. Pruebas de tamizaje de neurodesarrollo global para niños menores de 5 años de edad validadas en Estados Unidos y Latinoamérica: revisión sistemática y análisis comparativo. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(6):450-62.
- Guevara JP, Gerdes M, Localio R, Huang YV, et al. Effectiveness of developmental screening in an urban setting. *Pediatrics*. 2013;131(1):30-7.
- Kabir Z, Connolly GN, Alpert HR. Secondhand smoke exposure and neurobehavioral disorders among children in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(2): 263-70.
- Arciniega Buenrostro L, Márquez Caraveo ME, Díaz Mayer-Goyenechea I. Detección de factores de riesgo en los trastornos del desarrollo en preescolares. *Inv Enf*. 2014;16(2):95-113.
- Herndon CD, Joseph DB. Urinary incontinence. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53(3):363-77.
- Joinson C, Heron J, von Gontard A. Psychological problems in children with daytime wetting. *Pediatrics*. 2006;118(5):1985-93.
- Stewart C. Development Assessment in Argentina: A Comparison of Two Screening Instruments [Tesis]. Oregon: Universidad de Oregon; 2014.

Comparison of the performance of two tests for the assessment of child neurodevelopment in a children's hospital in the City of Buenos Aires

Mercedes Manjarin^a , Luciana Lombardo^a, Ana Kannemann^a, Fernando Torres^a ,
Fernando Maidana^a, Jimena Gómez Sosa^a, Miriam Bonadeo^a

ABSTRACT

Introduction. An early detection of developmental disorders allows to implement actions to improve their course and prognosis. In Argentina, the administration of the National Screening Test (Prueba Nacional de Pesquisa, PRUNAPE) requires a certified professional. The Child Development Observation Instrument (Instrumento de Observación del Desarrollo Infantil, IODI) is a systematized developmental surveillance tool that does not require specialization for its administration. The use of the IODI as a neurodevelopmental assessment tool would be useful because of its easy applicability.

Objective. To assess the performance of the IODI as a surveillance test for developmental disorders using the PRUNAPE as a gold standard.

Population and methods. Analytical, prospective study with a diagnostic test. Patients aged 1 month to 4 years, whose parents gave consent to participate, were included randomly. The IODI performance was assessed using the PRUNAPE as the gold standard. Sensitivity (S), specificity (Sp), positive and negative predictive values (PPV and NPV), and positive and negative likelihood ratios (PLR and NLR) were estimated.

Results. Ninety-one patients were assessed; 24 failed the PRUNAPE, of these, 21 also failed the IODI (S: 87.5%, Sp: 79.1%, PPV: 60.1%, NPV: 94.6%). PLR: 4.2, NLR: 0.2.

Conclusion. The IODI showed an acceptable performance as a developmental disorders surveillance test compared to the PRUNAPE.

Key words: child development, neurodevelopmental disorders, surveillance.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02529.eng>

To cite: Manjarin M, Lombardo L, Kannemann A, Torres F, et al. Comparison of the performance of two tests for the assessment of child neurodevelopment in a children's hospital in the City of Buenos Aires. Arch Argent Pediatr 2023;121(1):e202102529.

^a Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Mercedes Manjarin: mmanjarin@tisistemas.com.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 12-3-2021

Accepted: 5-2-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No derivatives license 4.0 International. Attribution- allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial- Only noncommercial uses of the work are permitted. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

A challenge faced by pediatricians in caring for children and their families is to ensure both their physical health and their development. Structuring a supportive and nurturing physical and social environment for neurodevelopment becomes a critical component of outpatient care and follow-up for families.^{1,2}

An early detection of psychomotor developmental problems in children is a relevant action necessary in the primary level of care. In Argentina, based on screening methods, the rate of neurodevelopmental disorders has been reported to be 20%.^{3–5} Taking into account the neuroplasticity of children in the first stages of life, an early detection allows the implementation of therapeutic and supportive actions that substantially improve the course and prognosis of neurodevelopmental disorders. This would allow to have better outcomes in terms of treatment and rehabilitation. And, therefore, the costs would be lower, in relation to the suffering of both children and their families and the financial costs of health care.^{3,4}

Despite the existence of several national and international tools for neurodevelopmental assessment, they have not been fully incorporated into pediatricians' daily practice. Many of these tools are inexpensive, easily applicable, and require minimal training on the part of the professional administering them.²

The National Screening Test (Prueba Nacional de Pesquisa, PRUNAPE) is a simple, low-cost test for the detection of unapparent developmental disorders in children under 6 years of age. It is the only screening tool carried out in the Argentine population. In the Guidelines for Monitoring the Health of Children and Adolescents, the *Sociedad Argentina de Pediatría* recommends administering the PRUNAPE at least twice in the first 5 years of a child's life.⁶

The PRUNAPE should be administered by trained professionals and takes approximately 15 minutes. It has a sensitivity of 80% and a specificity of 93%.⁶

In 2015, the National Ministry of Health developed the Child Development Observation Instrument (Instrumento de Observación del Desarrollo Infantil, IODI) and recommends its implementation in clinical practice at the primary level of care.⁷

The IODI is an easily applicable surveillance tool for the systematized observation of

development during office visits and does not require a high degree of training. Its administration does not entail using specific instruments, it can be used in all pediatric patient visits, and allows for longitudinal neurodevelopmental monitoring. In addition, it incorporates relational patterns that are lacking in other tests, including the PRUNAPE. The purpose of the IODI is to monitor the development of children under 4 years old and contribute to the timely detection of risk situations and warning signs.⁷

Although nationally validated screening instruments have been implemented for several years, their administration during health checkups has not yet been standardized. The systematic implementation of an instrument for the detection of developmental disorders (DDs) would allow for a timely diagnosis and referral.^{8,9}

Due to the high rate of DDs and their late diagnosis and treatment, which lead to a worse prognosis due to the loss of neuroplasticity, the need to use the IODI in daily practice has been considered –beyond the recommendation by the Ministry of Health– as it is a low-cost tool that requires brief training, and we decided to compare it with the PRUNAPE, a validated test in the Argentine population.

OBJECTIVE

To assess the performance of the IODI as a surveillance test for DDs using the PRUNAPE as a gold standard in a population of children attending the outpatient facilities of the Department of Pediatrics.

POPULATION AND METHODS

Design

This was an analytical, prospective study with a diagnostic test.

Inclusion criteria

Children aged 1 month to 4 years who attended the Outpatient Pediatric Clinic of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE) between March and October 2018 and whose parents agreed to sign the informed consent.

Exclusion criteria

Patients with acute conditions, skeletal malformations, motor and/or sensory deficits, and patients with a previous diagnosis of neurodevelopmental disorder.

Patient selection

Two patients were randomly selected per day from the list of patients younger than 4 years who met the inclusion criteria until the sample size was completed.

Both tests were administered alternately on the same day to each subject, with a rest period between them. Two health care providers were assigned, one in charge of administering the IODI and the other in charge of the PRUNAPE. Half of the patients started with the IODI and the other half, with the PRUNAPE; neither evaluator knew the outcomes of the other test.

Variables

Study variable: the IODI, considered a categorical variable (passes or fails the test) according to the recommendations for its administration (passes when the assessed milestone remained in the green zone and fails when the patient did not meet the milestone at the time of the consultation, regardless of whether the patient was in the risk range or alarm zone).⁷

Outcome variable or gold standard: the PRUNAPE, considered a categorical variable (passes or fails) according to the recommendations for its administration.⁶

Control variables

Age: established as decimal age in years, according to date of birth and date of consultation. Continuous numerical variable.

Sex: male or female.

Birth weight: adequate weight for gestational age. Yes/no categorical variable.

Gestational age: continuous numerical variable expressed in weeks.

Presence of comorbidities or history of risk: yes/no categorical variable. The presence of at least one of the following was reported as positive: congenital or acquired heart disease, congenital or acquired immunodeficiency, prematurity, perinatal diseases, chronic obstructive pulmonary disease, bronchopulmonary dysplasia or any chronic disease that does not alter neurodevelopment.

Maternal, paternal or caregiver level of education: primary, secondary, tertiary education (complete/incomplete). Ordinal variable.

Smoking at home: any household member who smokes. Yes/no categorical variable.

Prior hospitalization: yes/no categorical variable.

Health coverage: categorical variable. One of the following categories was assigned: no health insurance; health insurance; insurance provided by the Government of the City of Buenos Aires; private health insurance.

Household members: number of household members. Discrete continuous variable.

Sample size

The prevalence of subjects failing the PRUNAPE was assumed to be 20%; with an expected sensitivity of 95%, a specificity of 80%,

TABLE 1. Sociodemographic variables recorded (N = 91)

Parameters	n
Sex (f/m)	37/54
Age*	1.9 ± 1.1
Pathological pregnancy (yes/no)	23/68
Drug use during pregnancy (yes/no)	3/88
Gestational age (weeks)	38.2 ± 2.8
Perinatal history (yes/no)	18/73
Birth weight (kg)*	3.1 ± 0.7
Exclusive breastfeeding (yes/no)	48/43
Complete immunization schedule (yes/no)	77/15
Consanguinity (yes/no)	1/90
Personal history (yes/no)	44/47
Number of household members*	4.8 ± 1.8
Smoking environment (yes/no)	40/51
Maternal education less than incomplete secondary education (yes/no)	45/46
Paternal education less than incomplete secondary education (yes/no)	61/30

*Mean ± standard deviation.

an accuracy of 10%, and a 95% confidence level for the IODI. Based on these estimates, a sample size of 92 patients was calculated to be assessed by both tests.^{1,3,5} The Epidat® 4.2.2 software was used.

Statistical analysis

The study variables were described using absolute numbers for categorical variables and mean with standard deviation or median with interquartile range (IQR) for numerical variables based on their adjustment or not to normality according to the Kolmogorov-Smirnov test.

Sensitivity (S), specificity (Sp), positive and negative predictive values (PPV and NPV), and positive and negative likelihood ratios (PLR and NLR) were estimated for the IODI and compared to the PRUNAPE as a gold standard. All values are described with their 95% confidence interval (CI). The SPSS® 20.0 software was used.

Ethical considerations

In all cases, a written informed consent was obtained from the caregiver. In case the subject failed either of the two tests, one of the study investigators facilitated access to the different interdisciplinary services. Case anonymity was maintained. The study protocol was approved by the HGNPE's Research Ethics Committee.

RESULTS

Out of 94 patients recruited, 3 were excluded because one of the tests could not be completed; 91 patients were finally assessed. Their mean age was 1.9 ± 1.1 years; 37 were females; the rest of the sociodemographic variables recorded are shown in *Table 1*. The prevalence of patients who failed the PRUNAPE was 26.4% (95% CI: 17.9–36.8).

Out of 91 study patients, 24 failed the PRUNAPE; of these, 21 failed the IODI (S: 87.5%, 95% CI: 66.5–96.7). For their part, 67 patients passed the PRUNAPE; of these, 53 passed the

IODI (Sp: 79.1%, 95% CI: 67.1–87.7). Out of the 35 patients who failed the IODI, 14 passed the PRUNAPE (PPV: 60.1%, 95% CI: 42.2–76.6), whereas out of the 56 patients who passed the IODI, 3 failed the PRUNAPE (NPV: 94.6%, 95% CI: 84.2–98.6). The PLR was 4.2 (95% CI: 2.6–6.8) and the NLR was 0.2 (95% CI: 0.05–0.4 (*Table 2*).

Regarding the 3 patients who passed the IODI but failed the PRUNAPE, 2 failed the bladder and bowel control item.

In relation to caregivers' smoking habit, 13 out of 40 patients who failed the PRUNAPE had smoking caregivers versus 11 out of 51 whose caregivers did not smoke (relative risk [RR]: 1.5, 95% CI: 0.7–4.5, $p = 0.4$). In relation to maternal level of education, the mothers of 13 out of 45 patients who failed the PRUNAPE had not completed secondary education or less versus 11 out of 46 whose mothers had completed a higher level of education (RR: 1.2, 95% CI: 0.6–2.4, $p = 0.7$).

DISCUSSION

The IODI is a surveillance tool for the assessment of child development designed and recommended by the National Ministry of Health for its use at the primary level of care. Our results suggest that the IODI would be a useful tool for child development surveillance compared to the PRUNAPE. Acceptable sensitivity and negative predictive values were observed in the study population, so as to suggest the use of the IODI in the surveillance of development at the primary level of care.⁸

In this study, it was observed that the prevalence of neurodevelopmental disorders was similar to that published in the bibliography.^{1,3,5} Considering that the sample was randomly selected from the list of scheduled appointments of patients in the afternoon clinic of a children's hospital, selection biases may have been avoided.

Table 2. Results of the comparison between the IODI and the PRUNAPE

	PRUNAPE**		
	Result	Falls	Passes
IODI*	Falls	21	14
	Passes	3	53
	Total	24	67

*IODI: Child Development Observation Instrument.

**PRUNAPE: National Screening Test.

In relation to the variables most frequently associated with developmental disorders detected by the PRUNAPE and mentioned in previous studies, no significant association was observed for smoking habit or maternal level of education, probably due to the small sample size in our study.^{10,11}

Based on the existing bibliography that supports the achievement of bladder and bowel control at an older age than described in the PRUNAPE, it should be noted that the 2 patients who passed the IODI but failed the PRUNAPE were precisely because they did not pass the bladder and bowel control item, an important point that should be taken into account in future studies.^{12,13}

In the study sample, the IODI showed an acceptable performance compared to the PRUNAPE. These results could be relevant considering the importance of having a surveillance tool that does not depend on the pediatrician's clinical judgment, experience, and subjective perspective.⁸

Given that the PRUNAPE requires training, instruments, and more time for its administration, in addition to the high volume of patients seen in some cases, its mass use at the primary level of care could be difficult.¹⁴ The IODI is an applicable option with improved times and costs and, above all, the possibility for the entire population to access a standardized test for the follow-up of neurodevelopment in children.^{6,7}

This study has potential weaknesses. Although the study included 1 patient less than the calculated sample size, the results show a potentially acceptable accuracy. All patients were assessed by an investigator who administered the IODI and another investigator who carried out the PRUNAPE. It might have been useful if both investigators randomly administered both tests to avoid potential observation biases. This study was conducted in a local population, but it could be extended nationally, to different populations in our country.

CONCLUSION

In the study sample, the IODI showed an acceptable sensitivity and negative predictive value compared to the PRUNAPE. The IODI may be a reliable surveillance tool to assess and follow child development in pediatric offices. Further studies on this topic are needed. ■

Acknowledgments

We would like to thank Iris Schapira, M.D., and Vivian Bokser, M.D.

REFERENCES

1. Lejarraga H. Prevención secundaria de la discapacidad: la detección oportuna de trastornos del desarrollo en la infancia. *Med Infant*. 2008; XV(2):141-9.
2. Álvarez Gómez MJ, Soria Aznar J, Galbe Sánchez-Ventura J. Importancia de la vigilancia del desarrollo psicomotor por el pediatra de Atención Primaria: revisión del tema y experiencia de seguimiento en una consulta en Navarra. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11(41):65-87.
3. Comité de Crecimiento y Desarrollo. Guía para el seguimiento del desarrollo infantil en la práctica pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115 (Supl 3):s53-62.
4. Lejarraga H, Menéndez AM, Menzano E, Guerra L, et al. Screening for developmental problems at primary care level: a field programme in San Isidro, Argentina. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008; 22(2):180-7.
5. Boyle C, Boulet S, Schieve L, Cohen R, et al. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*. 2011; 127(6):1034-42.
6. Pascucci MC, Lejarraga H, Kelmansky D, Álvarez M, et al. Validación de la prueba nacional de pesquisa de trastornos de desarrollo psicomotor en niños menores de 6 años. *Arch Argent Pediatr*. 2002; 100(5):374-85.
7. Alchouron C, Corin M, Di Ciencia A, Krupitzky S, et al. Criterios para la aplicación del Instrumento de Observación del Desarrollo Infantil (IODI). Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2017. [Accessed on: December 15th, 2018]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000001082cnt-guia-iodi-dic-2017.pdf>
8. Romo-Pardo B, Liendo-Vallejos S, Vargas-López G, Rizzoli-Córdoba A, Buenrostro-Márquez G. Pruebas de tamizaje de neurodesarrollo global para niños menores de 5 años de edad validadas en Estados Unidos y Latinoamérica: revisión sistemática y análisis comparativo. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012; 69(6):450-62.
9. Guevara JP, Gerdes M, Localio R, Huang YV, et al. Effectiveness of developmental screening in an urban setting. *Pediatrics*. 2013; 131(1):30-7.
10. Kabir Z, Connolly GN, Alpert HR. Secondhand smoke exposure and neurobehavioral disorders among children in the United States. *Pediatrics*. 2011; 128(2): 263-70.
11. Arciniegua Buenrostro L, Márquez Caraveo ME, Díaz Mayer-Goyenechea I. Detección de factores de riesgo en los trastornos del desarrollo en preescolares. *Inv Enf*. 2014; 16(2):95-113.
12. Herndon CD, Joseph DB. Urinary incontinence. *Pediatr Clin North Am*. 2006; 53(3):363-77.
13. Joinson C, Heron J, von Gontard A. Psychological problems in children with daytime wetting. *Pediatrics*. 2006; 118(5):1985-93.
14. Stewart C. Development Assessment in Argentina: A Comparison of Two Screening Instruments [Dissertation]. Oregon: University of Oregon; 2014.

Consultas por enfermedades respiratorias agudas en la población pediátrica y su relación con el material particulado atmosférico en Bahía Blanca: un estudio ecológico

Ignacio R. Buffone^a , Horacio J. Romano^b

RESUMEN

Introducción. El material particulado (PM) es uno de los contaminantes del aire que mayor implicación tienen en la aparición o exacerbación de cuadros respiratorios en niños.

Objetivo. Describir las características de las consultas por enfermedades respiratorias agudas en menores de 15 años, los niveles de PM en el aire, y analizar la asociación existente entre ellos en un sector de Bahía Blanca entre abril de 2019 y marzo de 2020.

Población y métodos. Estudio ecológico de series temporales y grupos múltiples. Análisis descriptivo de consultas totales, por área, diagnóstico, y del PM. Modelo de correlación y regresión lineal generalizado para determinar la relación entre las variables. Se utilizó el programa SPSS®.

Resultados. Se recopilieron 4787 consultas. Un 38,6 % (1846) correspondieron a rinitis y un 21,1 % (1011) a broncoespasmo. El PM de 10 nm (PM₁₀) superó su valor límite el 31 % (115) de los días de estudio y el de 2,5 nm (PM_{2,5}) un 3 % (8). Un aumento del 10 % del PM_{2,5} demostró incrementos de 1,3 % en las consultas totales; el incremento llegó al 2,1 % en el área más cercana al sector industrial ($p < 0,05$). En esta última, el aumento del 10 % de los valores de PM₁₀ se asoció al aumento del 1,8 % de las consultas ($p < 0,05$).

Conclusión. Se demostró asociación positiva entre las consultas por enfermedad respiratoria aguda y los niveles de PM del aire, sobre todo con el PM_{2,5} y en el área más cercana al sector industrial.

Palabras clave: material particulado, enfermedades respiratorias, niño, adolescente.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02588>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02588.eng>

Cómo citar: Buffone IR, Romano HJ. Consultas por enfermedades respiratorias agudas en la población pediátrica y su relación con el material particulado atmosférico en Bahía Blanca: un estudio ecológico. Arch Argent Pediatr 2023;121(1):e202202588.

^a Departamento de Epidemiología y Calidad, Secretaría de Salud, Municipio de Bahía Blanca, Argentina; ^b Unidad de Informática en Salud, Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero, Bahía Blanca, Argentina.

Correspondencia para Ignacio R. Buffone: buffoneignacio@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: el estudio se encontró enmarcado dentro de la beca de estímulo a la investigación otorgada por la Subcomisión de Becas y Premios de la Sociedad Argentina de Pediatría en el mes de junio de 2019. El autor responsable del trabajo contó con un estipendio mensual durante un período de 12 meses desde el inicio de la beca.

Recibido: 31-1-2022

Aceptado: 3-5-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de dos millones de muertes prematuras anuales son atribuibles a los efectos de la contaminación del aire en espacios urbanos. La mitad de esta carga de enfermedad recae en las poblaciones de los países en desarrollo.¹ Numerosos estudios epidemiológicos evidenciaron cómo la exposición a contaminantes relacionados al tráfico vehicular y a la industria química y petroquímica produce efectos adversos a la salud.²⁻⁴ El material particulado (PM, por su sigla en inglés) es uno de los contaminantes más estudiados a nivel global. Sus componentes comprenden tamaños desde algunos nanómetros (millonésimas de milímetros) hasta decenas de micras (milésimas de milímetros). Cuanto más pequeño sea este material, mayor poder de ingreso a las vías respiratorias distales, y a mayor concentración en aire, se produce a su vez más efectos sobre la salud de las personas.⁵

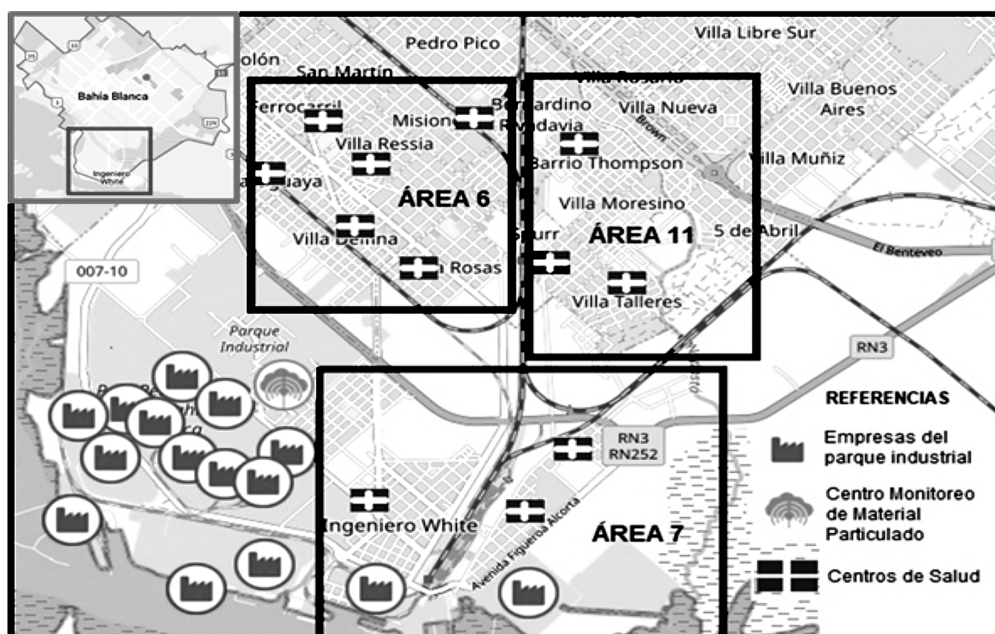
Los niños son vulnerables a los efectos tóxicos de la contaminación del aire sobre las vías aéreas debido a su condición de crecimiento y maduración, la que se agrava por una mayor frecuencia de exposición asociada a sus patrones de actividad al aire libre.⁶ Estudios previos

han encontrado que vivir en áreas con alta contaminación atmosférica se asocia a una menor función pulmonar.^{7,8} Además, se ha arrojado evidencia sobre la asociación entre los contaminantes atmosféricos y el incremento de las consultas en los servicios de urgencias por enfermedades respiratorias agudas como asma, bronquitis, neumonía, rinosinusitis, entre otras.⁹

La ciudad de Bahía Blanca se encuentra ubicada al sudoeste de la provincia de Buenos Aires. Cuenta con un polo petroquímico ubicado en la comuna de Ingeniero White, a 10 km del centro urbano bahiense y más cerca aún de barrios aledaños. Este sector cuenta con un equipo encargado de monitorear los niveles de PM, tanto los de 2,5 nanómetros (nm) como los de 10 nm (PM_{2,5} y PM₁₀).

El paradigma básico para trabajar sobre las exposiciones a la contaminación en el aire y su influencia en la salud humana requiere de más entendimiento acerca de las fuentes de exposición y el daño que puedan causar en el sistema respiratorio.¹⁰ Es por ello que se decide realizar el siguiente trabajo de investigación, con el objetivo de describir las características de las consultas por enfermedades respiratorias agudas en menores de 15 años, los niveles de PM en el

FIGURA 1. Radio geográfico donde se ubican las tres áreas programáticas de estudio y sus establecimientos de salud de la zona sur de la ciudad de Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires, Argentina



aire, y analizar si existe asociación entre ellos en un sector de la ciudad de Bahía Blanca entre abril de 2019 y marzo de 2020.

METODOLOGÍA

Diseño

El tipo de estudio realizado fue de tipo ecológico de series temporales y grupos múltiples.

Lugar de estudio

Comuna de Ingeniero White (Bahía Blanca) y barrios aledaños ubicados a menos de 5 km (Figura 1). Allí se encuentran 12 centros de salud enmarcados en 3 áreas programáticas (áreas 6, 7 y 11). Se incluyeron, además, las consultas de guardia del Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero de la ciudad, que no se encuentra dentro de la zona establecida, pero cuyo sistema de registro permitió filtrar solo a aquellos niños con dirección actual en las áreas de estudio.

Muestra del estudio

Se extrajeron datos de niños, niñas y adolescentes menores de 15 años que consultaron en las instituciones sanitarias entre los días 1 de abril de 2019 y el 31 de marzo de 2020. Esta información fue obtenida a través del sistema de registro digital denominado "SiSalud" dependiente de la Secretaría de Salud del municipio. Los datos de consulta de la guardia del Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero fueron solicitados a la Dirección de Epidemiología del establecimiento.

Las variables recolectadas fueron fecha y tipo de consulta, edad del paciente en años, domicilio particular, lugar de consulta y diagnósticos de consulta.

Grupos etarios

- Lactantes: menores de 2 años.
- Preescolares: de 2 a 5 años.
- Escolares: de 6 a 11 años.
- Adolescentes: de 12 a 14 años.

Diagnósticos

- Rinitis catarral.
- Enfermedad tipo influenza (ETI).
- Neumonía.
- Bronquitis aguda.
- Bronquiolitis aguda.
- Laringitis aguda.
- Asma.
- Broncoespasmo.

Los promedios diarios de material particulado (PM_{2,5} y PM₁₀) fueron otorgados por el Comité Técnico Ejecutivo de la ciudad. Se consideraron niveles excesivos de PM₁₀ aquellos valores en donde el promedio diario haya superado los 50 ug/m³ y los 25 ug/m³ para el PM_{2,5}.⁷ Estos límites solo fueron tenidos en cuenta para los resultados descriptivos, ya que para los resultados de correlación se consideraron como variables continuas.

Como factores de ajuste se tomaron en cuenta las variables del fin de semana y las variables climáticas. Estas últimas fueron aportadas por el centro de meteorología de Bahía Blanca enmarcado en el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.

Datos meteorológicos

- Temperatura media (°C): (temperatura máxima + temperatura mínima)/2.
- Humedad relativa (%): promedio diario de los valores obtenidos de los resultados horarios.
- Velocidad del viento (km/h): promedio diario de los valores obtenidos de los resultados horarios.

Plan de análisis de datos

Para el análisis de las variables cuantitativas, se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda). Por su parte, las variables cualitativas fueron expresadas en proporciones.

Se analizó la asociación existente entre las consultas por enfermedades respiratorias y los cambios diarios de los niveles de PM utilizando modelos de regresión lineal múltiple. Los modelos buscaron validar la relación positiva entre contaminación por material particulado (PM_{2,5} y PM₁₀) y cada uno de los grupos de enfermedades. Con el fin de suavizar la amplitud de la varianza para las series de tiempo y para facilitar el análisis, las variables se transformaron en logaritmos. Se utilizaron las variables climáticas como factores de ajuste al modelo con el fin de disminuir sesgos de resultados teniendo en cuenta la importancia que estos tienen sobre el desarrollo de enfermedades respiratorias.

La representación del modelo es la siguiente:

$$\ln y_t = c + \beta_1 \ln x_t + \beta_2 \ln hum_x 1t + \beta_3 \ln vientos_x 2t - \beta_4 \ln temp_x 3t - \beta_5 dsab_t - \beta_6 ddom_t + \mu_t$$

Donde $\ln y_t$ representa cada una de las variables de consulta expresada en logaritmo (consultas totales, consultas por área

TABLA 1. Características de las principales variables de estudio

Variables expresadas en proporciones	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sexo	Masculino 2418 (50,5)	Femenino 2369 (49,5)		
Rango etario	Lactantes 1761 (36,8)	Preescolares 1748 (36,5)	Escolares 966 (20,2)	Adolescentes 312 (6,5)
Consultas por área	Área 6 1095 (22,9)	Área 7 1864 (38,9)	Área 11 1828 (38,2)	
Variables expresadas en medidas de tendencia central	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
Consultas diarias	13,3	0	70	12,8
PM10 (ug/m³)	47,2	0	356	37,6
PM2,5 (ug/m³)	9,6	0	60	6,4

PM: material particulado, por su sigla en inglés.

programática y por diagnóstico). Por otro lado, *lnxt* corresponde al logaritmo de los niveles de PM (PM2,5 y PM10). La humedad (*Inhumxt*), el viento (*Invienxt*) y la temperatura (*Intemxt*) expresadas en logaritmo evidenciaron un adecuado ajuste con las variables de consultas luego de realizar el coeficiente de correlación de Spearman, por lo que fueron incluidas en el modelo. Los días sábado y domingo (*dsabt* y *ddomt*) son variables *dummy* que fueron tomadas, ya que incluyen efectos del fin de semana, relacionados con el menor promedio de consulta.

Por cada modelo construido se realizaron retrasos de hasta 5 días para determinar si los niveles de PM influenciaron sobre la consulta por enfermedades respiratorias en días posteriores a su aumento.

El análisis estadístico de la información se realizó con el paquete SPSS 17.0®.

Consideraciones éticas

Este estudio fue presentado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero para su realización. En los registros de consulta obtenidos no se tuvieron en cuenta los datos filiatorios de los pacientes con el fin de respetar su privacidad.

RESULTADOS

Se recolectó información sobre un total de 4787 consultas por enfermedades respiratorias en el radio geográfico de estudio. Los varones representaron el 50,5 % de la muestra (n: 2418). La media de edad fue de 3,8 años; la mediana, de 3, con un mínimo de 1 año y un máximo de 14 años. En la *Tabla 1* se resumen los principales resultados descriptivos de las variables de interés.

El PM10 superó el valor límite de 50 ug/m³ en 115 de los 365 días de estudio (31 %), mientras

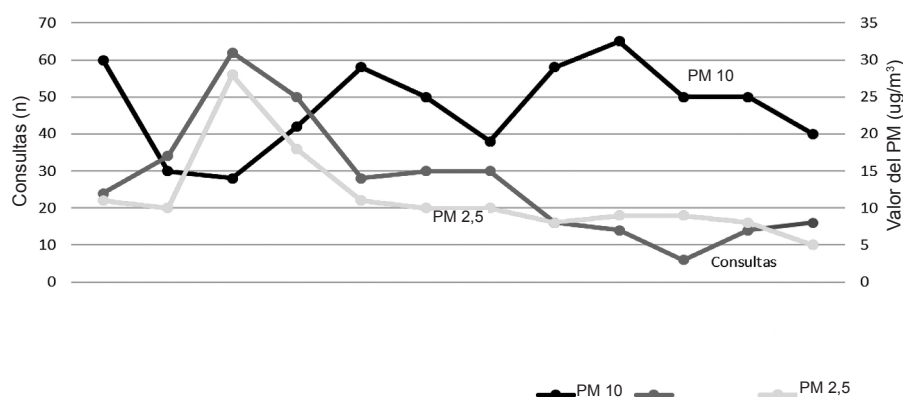
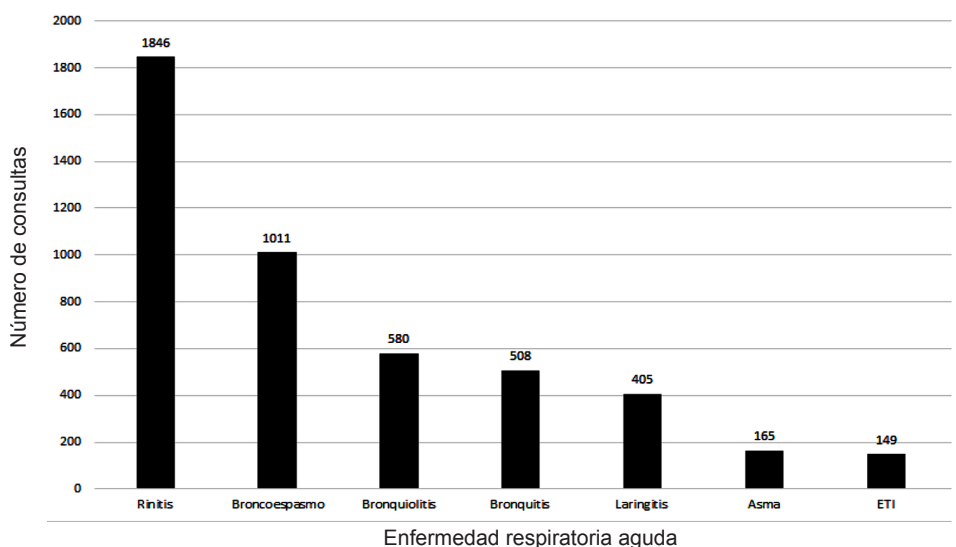
FIGURA 2. Media mensual de niveles de material particulado (ug/m³) y consultas por enfermedad respiratoria aguda a lo largo del período de estudio

FIGURA 3. Frecuencia de consultas por enfermedades respiratorias agudas según diagnóstico clínico (n: 4787)

ETI: Enfermedad tipo influenza.

que el PM_{2,5} superó los límites diarios de 25 ug/m³ en 8 oportunidades (3 %). En la *Figura 2* se evidencia el comportamiento lineal de estas variables a lo largo del período de estudio.

Con respecto a la cantidad de consultas según el diagnóstico clínico, se presenta la *Figura 3*. Este pone en evidencia que la rinitis catarral ocupó el primer lugar, con un total

TABLA 2. Modelos de correlación entre las consultas por enfermedades respiratorias agudas y los contaminantes del aire

	PM10						PM2,5					
	B	DE	Valor de p	IC95 %	R2 (%)		B	DE	Valor de p	IC95 %	R2 (%)	
Consultas totales sin retrasos	0,11	0,07	0,11	-0,03	0,26	44	0,13	0,06	0,04	0,00	0,25	44
Consultas totales con retraso												
Retraso 1	-0,02	0,06	0,74	-0,16	0,11	40	0,14	0,06	0,02	0,01	0,27	47
Retraso 2	-0,02	0,07	0,78	-0,18	0,13	45	0,06	0,07	0,42	0,08	0,20	47
Retraso 3	-0,15	0,07	0,05	-0,29	0,01	11	0,01	0,07	0,52	0,10	0,20	10
Retraso 4	0,16	0,07	0,02	0,02	0,29	44	0,18	0,06	0,01	0,05	0,3	44
Retraso 5	0,08	0,08	0,36	-0,09	0,25	17	0,20	0,08	0,01	0,04	0,36	18
Consultas según área												
Área 6	-0,02	0,07	0,77	-0,17	0,13	25	0,06	0,07	0,37	0,08	0,21	45
Área 7	0,18	0,07	0,01	0,04	0,32	29	0,21	0,06	0,01	0,08	0,34	29
Área 11	0,05	0,09	0,51	-0,11	0,23	29	0,01	0,82	0,93	0,01	0,16	29
Consultas según diagnóstico												
Asma	0,02	0,07	0,79	-0,13	0,17	2	0,05	0,06	0,35	0,06	0,18	2
Broncoespasmo	-0,02	0,09	0,76	-0,17	0,13	24	0,08	0,06	0,22	0,05	0,21	23
Bronquiolitis	0,02	0,09	0,82	-0,21	0,17	22	0,02	0,09	0,82	0,02	0,16	20
Bronquitis	0,11	0,08	0,19	-0,05	0,28	18	0,05	0,07	0,57	0,02	0,19	17
ETI	0,13	0,13	0,32	-0,13	0,40	5	0,33	0,11	0,07	0,09	0,56	13
Laringitis	0,01	0,08	0,94	-0,14	0,16	9	0,13	0,13	0,32	0,13	0,40	5
Neumonía	0,22	0,08	0,01	0,04	0,39	10	0,07	0,09	0,44	0,11	0,25	9
Rinitis	0,16	0,06	0,02	0,02	0,29	30	0,11	0,06	0,04	0,01	0,24	30

B: coeficiente constante, DE: desviación estándar, IC95%: intervalo de confianza del 95 %, R2: coeficiente de determinación, ETI: enfermedad tipo influenza.

de 1846 consultas (38,6 %), seguida de los cuadros de broncoespasmo con 1011 (21,1 %) y bronquiolitis aguda con 508 consultas (12,1 %).

En relación con los modelos de regresión construidos, se pudo determinar que existió una correlación significativa entre las consultas totales y los niveles de PM_{2,5}, lo que evidenció que, por cada 10 % de aumento de este contaminante, las consultas totales por enfermedades respiratorias aumentaron un 1,3 %, con un modelo que explicó un 44 % los eventos ocurridos en el período de estudio (B 0,13; IC95%: 0,01-0,26; *p* 0,04). Además, se evidenció una correlación positiva en el 4.^{to} y el 5.^{to} día de este contaminante sobre la totalidad de consultas (*Tabla 2*). El PM₁₀ solo evidenció una relación significativa en las consultas totales recién el 4.^{to} día posterior al aumento de sus niveles.

Al analizar el modelo según las áreas programáticas de estudio, se pudieron observar diferencias significativas en las consultas del área 7, tanto en el aumento del PM₁₀ como del PM_{2,5}. Un aumento de PM_{2,5} del 10 % incrementó la consulta el 2,1 % en dicha área programática (B 0,21 IC95% 0,08-0,34; *p* 0,01).

Con respecto a los diagnósticos al momento de la consulta, se evidenció una correlación

significativa en los modelos construidos con ETI y rinitis catarral para el PM_{2,5}, y con neumonía y rinitis para el PM₁₀. El aumento de las consultas por broncoespasmo en relación con los niveles de PM_{2,5} se evidenció en días posteriores (1.^{er}, 2.^{do}, 3.^{er} y 5.^{to} día), y un aumento significativo de laringitis al 4.^{to} día, aunque el porcentaje de coeficiente de determinación (R²) ajustado que explica los eventos fue bajo comparado con el resto de los modelos significativos (*Tabla 3*).

DISCUSIÓN

Este estudio demostró una asociación positiva entre las consultas por enfermedades respiratorias en menores de 15 años y los niveles de PM en el aire, sobre todo con aquellas partículas de menor tamaño (PM_{2,5}).

Se observó que el grupo etario de mayor consulta correspondió a los lactantes. Es fundamental reconocer a este grupo como el de mayor morbilidad, y por lo tanto el más importante al momento de establecer conductas preventivas.^{11,12}

Los niveles de PM₁₀ superaron sus valores límites en un importante porcentaje del período de estudio, mientras que el PM_{2,5} lo hizo en menor proporción. A pesar de ello, estudios que

TABLA 3. Modelos de correlación de variables con resultados estadísticamente significativos al realizar los correspondientes retrasos

	PM ₁₀					PM _{2,5}				
	B	DE	Valor de <i>p</i>	IC95 %	R ² (%)	B	DE	Valor de <i>p</i>	IC95 %	R ² (%)
Retraso 1										
Área 7						0,16	0,06	0,01	0,04	0,28 21
Área 11						0,14	0,07	0,04	0,01	0,28 28
Broncoespasmo						0,14	0,06	0,01	0,01	0,27 16
Retraso 2										
Área 7						0,15	0,06	0,02	0,02	0,27 14
Broncoespasmo						0,12	0,06	0,04	0,01	0,25 8
Área 11						0,14	0,06	0,02	0,01	0,27 13
Retraso 3										
Broncoespasmo						0,15	0,06	0,02	0,01	0,28 11
Retraso 4										
Área 7						0,17	0,06	0,01	0,03	0,30 26
Broncoespasmo	0,17	0,07	0,01	0,03	0,31 26					
Laringitis						0,14	0,07	0,04	0,01	0,29 14
Rinitis	0,11	0,07	0,04	-0,02	0,25 29	0,20	0,06	0,01	0,07	0,33 30
Retraso 5										
Área 7						0,21	0,07	0,01	0,08	0,35 20
Broncoespasmo						0,18	0,07	0,01	0,03	0,34 11
Rinitis						0,23	0,07	0,02	0,08	0,37 11

B: coeficiente constante, DE: desviación estándar, IC95%: intervalo de confianza del 95 %, R²: coeficiente de determinación.

compararon los valores de estos compuestos de nuestra ciudad en relación con los de otras ciudades de nuestro país con características similares fueron muy superiores. Un estudio demostró niveles promedio de PM10 en la zona industrial de Bahía Blanca el doble de los detectados en la misma zona de la ciudad de La Plata (117 vs. 62 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) y el triple si se comparan los niveles promedios de PM2,5 (105,5 vs. 33,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).¹³

El PM10 demostró correlación con las variables de consulta totales por enfermedades respiratorias agudas en el área programática más cercana al sector industrial (área 7) y sobre todo con los cuadros de rinitis catarral, que presentó una mayor fuerza de asociación que los de neumonía y broncoespasmo, que también mostraron resultados estadísticamente significativos. Estos resultados coinciden con la evidencia que demuestra que la inhalación de partículas de mayor tamaño se asocia con patologías respiratorias de la vía aérea superior, presentando menor fuerza de asociación con las patologías de la vía respiratoria inferior por su dificultad en la llegada.^{14,15}

Por otro lado, nuestro estudio evidenció diferencias significativas al correlacionar las variables de consulta totales con los niveles de PM2,5. En este contexto, varias investigaciones coinciden con la influencia del PM2,5 en la exacerbación de las enfermedades respiratorias.¹⁶⁻¹⁸ Dos importantes estudios realizados en China pusieron en evidencia que un aumento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en una concentración del PM2,5 se correspondió con un aumento en las consultas ambulatorias por enfermedades respiratorias del 0,66 % y del 0,16 % respectivamente.^{19,20}

Los análisis realizados en países latinoamericanos también evidenciaron una correlación positiva entre el PM2,5 y las consultas. En la ciudad de Lima, por ejemplo, se encontró que, para un aumento intercuartílico en PM2,5, hubo un incremento del 6 % para las infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores, del 16-19 % para la neumonía y del 10 % para bronquiolitis/asma.²¹ Por su parte, en la ciudad de Medellín se realizó un estudio de correlación, donde los modelos estimados también establecieron una relación positiva entre consultas para asma, bronquitis, rinitis y total de enfermedades con la contaminación por PM.²²

En nuestro estudio, las consultas por broncoespasmo, ETI, laringitis y rinitis mostraron

significancia estadística con el PM2,5, pero no se ha encontrado asociación para el grupo de bronquiolitis y asma como sí lo hicieron los estudios antes descritos.

La fortaleza de este estudio fue contar con información sobre el comportamiento del PM2,5 diario, ya que no todos los centros de monitoreo nacionales cuentan con este dato. Además, haber considerado las variables meteorológicas como factor de ajuste permitió optimizar el modelo y así disminuir los sesgos de resultado sobre el papel de estos contaminantes en las consultas. El hecho de programar retrasos con el fin de determinar lo que ocurre en días posteriores fue importante, ya que, si bien la afectación puede ocurrir el mismo día del aumento del material particulado, muchas veces pueden existir efectos con comienzos de síntomas en días posteriores. Por su parte, contar con un sistema digital de carga de datos permitió la realización de esta investigación sin excluir pacientes por falta de registro de las variables de interés. Además, permitió la incorporación de una importante cantidad de diagnósticos de enfermedades respiratorias, tanto de vías superiores como inferiores, lo cual aportó información sobre la correlación global y también específica para cada patología.

Cabe mencionar que el período de estudio no se encontró atravesado por la pandemia por COVID-19, ya que solo incluyó 10 días del mes de marzo de 2020 si se toma como referencia la fecha de declaración e inicio del aislamiento social preventivo y obligatorio (ASPO).²³ Esto es importante, ya que, de haberse realizado posteriormente, podría haber habido un sesgo en la cantidad de consultas, que hubiera influido sobre los resultados.

Dentro de las limitaciones, este estudio es de tipo ecológico, por lo que los resultados no pueden ser individualizados. Además, los bajos porcentajes encontrados en los r^2 indican que el modelo construido no explica la totalidad de los eventos, deja afuera otros factores importantes como los antecedentes personales y familiares, contaminación ambiental intramuros, nivel socioeconómico, entre otros.

Por último, y como se observa en los gráficos, los períodos de mayor consulta de enfermedades respiratorias son coincidentes con los meses que abarcan el invierno. Esto pudo tener influencia en los resultados de asociación, sobre todo teniendo en cuenta la evidencia que sostiene la relación entre las consultas por enfermedades

respiratorias y la mayor circulación viral en dicha época del año.^{14,24}

CONCLUSIÓN

Este estudio pone en evidencia la asociación de los niveles de material particulado del aire con las consultas por enfermedad respiratoria, sobre todo con el PM_{2,5} y en el área más cercana al sector industrial. La rinitis catarral y los cuadros de broncoespasmo fueron los de mayor asociación. ■

Agradecimiento

A Ezequiel Jouglard, del Departamento de Epidemiología y Calidad (Secretaría de Salud, Bahía Blanca) por su colaboración en el desarrollo del estudio.

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud. Contaminación del aire ambiente (exterior). Datos y cifras. Septiembre de 2021 [Acceso: 4 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
- Gascon M, Sunyer J. Air Pollution and Respiratory Health in Childhood. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51(8):371-2.
- Gauderman WJ, Gilliland GF, Vora H, Avol E, et al. Association between air pollution and lung function growth in southern California children: results from a second cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(1):76-84.
- Massolo LA. Exposición a contaminantes atmosféricos y factores de riesgo asociados a la calidad de aire en La Plata y alrededores. [Tesis doctoral]. La Plata: Universidad Nacional de La Plata; 2004. [Acceso: 20 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/2267>
- Organización Mundial de la Salud. Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. Actualización mundial 2005. [Acceso: 20 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69478>
- Botas Soto I, Rendón Macías M, Neria Maguey E. Relación entre exposición a contaminación atmosférica en niños y enfermedad respiratoria aguda. *Acta Méd Grupo Ángeles*. 2010; 8(3):127-33.
- World Health Organization. Health aspects of air pollution: Results from the WHO project systematic review of health aspects of air pollution in Europe. 2004. [Acceso: 24 de mayo de 2020] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107571/E83080.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Romero-Placeres M, Más-Bermejo P, Lacasaña-Navarro M, Rojo-Solís M, et al. Contaminación atmosférica, asma bronquial e infecciones respiratorias agudas en menores de edad, de La Habana. *Salud Pública Méx*. 2004; 46(3):222-33.
- Ierodiakonou D, Zanobetti A, Coull BA, Melly S, et al. Ambient air pollution, lung function, and airway responsiveness in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(2):390-9.
- Molina Esquivel E, Brown Colás L, Prieto Díaz V, Bonet Gorbea M, Cuellar Luna L. Crisis de asma y enfermedades respiratorias agudas: Contaminantes atmosféricos y variables meteorológicas en Centro Habana. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 2001; 17(1):10-20.
- Weissenbacher M, Carballal G, Avila M, Salomón H, et al. Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory tract infections in young Argentinian children: An overview. *Rev Infect Dis*. 1990; 12(Suppl 8):S889-98.
- Comité de Neumonología, Comité de Infectología, Comité de Medicina Interna Pediátrica, Comité de Pediatría Ambulatoria, et al. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Actualización 2021. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(4):S171-97.
- Colman Lerner J, Morales A, Aguilar M, Sánchez EY, et al. Concentración de compuestos orgánicos volátiles y material particulado en ambientes urbanos e industriales de dos regiones bonaerenses. Estudio comparativo entre La Plata y Bahía Blanca. 7mo Congreso de Medio Ambiente AUGM. 22 al 24 de mayo de 2012. La Plata: Facultad de Ciencias Naturales, 2012. [Acceso: 24 de mayo de 2020]. Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/26480/Documento_completo.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Ferrero F, Abrutsky R, Ossorio F, Torres F. Efectos de la contaminación y el clima en las consultas pediátricas por infección respiratoria aguda en la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(6):368-74.
- Ma Y, Yue L, Liu J, He X, et al. Association of air pollution with outpatient visits for respiratory diseases of children in an ex-heavily polluted Northwestern city, China. *BMC Public Health*. 2020; 20(1):816.
- Liu Q, Xu C, Ji G, Shao W, et al. Effect of exposure to ambient PM_{2,5} pollution on the risk of respiratory tract diseases: a meta-analysis of cohort studies. *J Biomed Res*. 2017; 31(2):130-42.
- Ostro B, Roth L, Malig B, Marty M. The effects of fine particle components on respiratory hospital admissions in children. *Environ Health Perspect*. 2009; 117(3):475-80.
- Slama A, Śliwczynski A, Woźnica J, Zdrolik M, et al. Impact of air pollution on hospital admissions with a focus on respiratory diseases: a time-series multi-city analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019; 26(17):16998-7009.
- Song J, Lu M, Zheng L, Liu Y, et al. Acute effects of ambient air pollution on outpatient children with respiratory diseases in Shijiazhuang, China. *BMC Pulm Med*. 2018; 18(1):150.
- Wang S, Li Y, Niu A, Liu Y, et al. The impact of outdoor air pollutants on outpatient visits for respiratory diseases during 2012-2016 in Jinan, China. *Respir Res*. 2018; 19(1):246.
- Davila Cordova JE, Tapia Aguirre V, Vasquez Apestegui V, Ordoñez Ibarguen L, et al. Association of PM_{2,5} concentration with health center outpatient visits for respiratory diseases of children under 5 years old in Lima, Peru. *Environ Health*. 2020; 19(1):7.
- Gaviria CF, Benavides PC, Tangarife CA. Contaminación por material particulado (PM_{2,5} y PM₁₀) y consultas por enfermedades respiratorias en Medellín (2008-2009). *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2011; 29(3):241-50.
- Decreto 297/2020. Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio. DECNU-2020-297-APN-PTE. Boletín Oficial de la República Argentina. Buenos Aires, 19 de marzo de 2020. [Acceso: 3 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>
- Eccles R. An Explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Otolaryngol*. 2002; 122(2):183-91.

Consultations for acute respiratory diseases in the pediatric population and their relationship with atmospheric particulate matter in Bahía Blanca: an ecological study

Ignacio R. Buffone^a , Horacio J. Romano^b

ABSTRACT

Introduction. Particulate matter (PM) is one of the air pollutants most involved in the onset or exacerbation of respiratory conditions in children.

Objective. To describe the characteristics of consultations for acute respiratory diseases in children younger than 15 years and the levels of PM in the air and to analyze their association in a sector of Bahía Blanca between April 2019 and March 2020.

Population and methods. Ecological, time-series study with multiple groups. Descriptive analysis of total number of consultations, by area, diagnosis, and PM. Generalized linear correlation and regression model to determine the relationship among variables. The SPSS® software was used.

Results. Data from 4787 consultations were collected. Of these, 38.6% (1846) were related to rhinitis and 21.1% (1011), to bronchospasm. PM of 10 nm (PM_{10}) exceeded its limit value on 31% (115) of the study days, and PM of 2.5 nm ($PM_{2.5}$), on 3% (8). A 10% increase in $PM_{2.5}$ showed increases of 1.3% in total consultations; the increase reached 2.1% in the area closest to the industrial sector ($p < 0.05$). In the latter, a 10% increase in PM_{10} was associated with an increase of 1.8% in consultations ($p < 0.05$).

Conclusion. A positive association was evidenced between consultations for acute respiratory diseases and PM levels in the air, especially with $PM_{2.5}$ and in the area closest to the industrial sector.

Key words: particulate matter, respiratory diseases, child, adolescent.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02588.eng>

To cite: Buffone IR, Romano HJ. Consultations for acute respiratory diseases in the pediatric population and their relationship with atmospheric particulate matter in Bahía Blanca: an ecological study. Arch Argent Pediatr 2023;121(1):e202202588.

^a Department of Epidemiology and Quality, Secretariat of Public Health, Municipality of Bahía Blanca, Argentina; ^b Unit of Health Information Technology, Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero, Bahía Blanca, Argentina.

Correspondence to Ignacio R. Buffone: buffoneignacio@gmail.com

Conflict of interest: None.

Funding: The study was conducted within the framework of a research stimulus grant awarded by the Subcommittee of Grants and Awards of the Sociedad Argentina de Pediatría in June 2019. The responsible author received a monthly payment for a period of 12 months from the start of the grant.

Received: 1-31-2022

Accepted: 5-3-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No derivatives license 4.0 International. Attribution- allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial- Only noncommercial uses of the work are permitted. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO), more than 2 million premature deaths per year can be attributed to the effects of urban air pollution. Half of such burden of disease affects populations in developing countries.¹ Numerous epidemiological studies have shown how exposure to pollutants related to road traffic and the chemical and petrochemical industries produces adverse health effects.²⁻⁴ Particulate matter (PM) is one of the most studied pollutants globally. Its components range in size from a few nanometers (millionths of millimeters) to tens of microns (thousandths of millimeters). The smaller this material is, the greater the power of entry into the distal airways, and the higher its concentration in the air, the greater its health effects on people.⁵

Children are vulnerable to the toxic effects of air pollution on the airways due to their developing and maturing condition, which is worsened by a higher frequency of exposure associated with their outdoor activity patterns.⁶ Previous studies have found that living in areas with high air pollution is associated with a poor lung function.^{7,8} In addition, there is evidence of an association between atmospheric pollutants and the increase in visits to the Emergency Department due to acute respiratory diseases, such as asthma,

bronchitis, pneumonia, rhinosinusitis, etc.⁹

The city of Bahía Blanca is located in the southwest of the province of Buenos Aires. It has a petrochemical industry sector located in the district of Ingeniero White, 10 km from Bahía Blanca's urban center and even closer to surrounding neighborhoods. There is a team assigned to monitoring PM levels, both PM of 2.5 nanometers (nm) and 10 nm (PM_{2.5} and PM₁₀) in this sector.

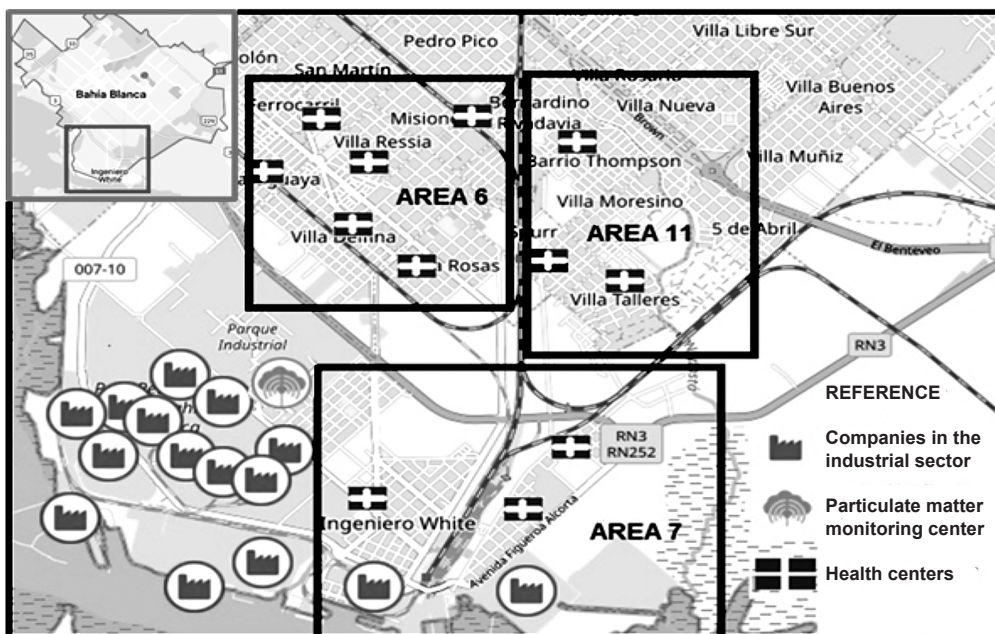
The basic paradigm for working on air pollution exposure and its influence on human health requires a better understanding of the sources of exposure and the damage they can cause to the respiratory system.¹⁰ For this reasons, we decided to conduct this research study to describe the characteristics of consultations for acute respiratory diseases in children younger than 15 years and the levels of PM in the air and to analyze whether there is an association in a sector of Bahía Blanca between April 2019 and March 2020.

METHODOLOGY

Design

This was an ecological, time-series study with multiple groups.

FIGURE 1. Geographic area where the three study programmatic areas and health centers are located in the southern area of the city of Bahía Blanca, province of Buenos Aires, Argentina



Study location

District of Ingeniero White (Bahía Blanca) and surrounding neighborhoods located within 5 km (Figure 1). This area includes 12 health centers within 3 programmatic areas (areas 6, 7, and 11). In addition, we included consultations to the Emergency Department of Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero in Bahía Blanca, which is not located within the predetermined area but whose recording system allowed us to identify children whose current address was within the study areas.

Study sample

Data about children and adolescents younger than 15 years who attended the health centers between April 1st, 2019 and March 31st, 2020 were collected. This information was obtained from a digital recording system (called “SiSalud”), dependent on the municipality’s Secretariat of Public Health. Data about consultations at the Emergency Department of Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero were requested to the hospital’s Division of Epidemiology.

The following variables were recorded: date and type of consultation, patient’s age in years, home address, place of consultation, and diagnosis at consultation.

Age groups

- Infants: younger than 2 years.
- Pre-school children: 2 to 5 years.
- School-aged children: 6 to 11 years.
- Adolescents: 12 to 14 years.

Diagnoses

- Catarrhal rhinitis.
- Influenza-like illness (ILI).
- Pneumonia
- Acute bronchitis.
- Acute bronchiolitis.
- Acute laryngitis.
- Asthma.
- Bronchospasm.

Daily averages of particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀) were provided by the city’s Technical Executive Committee. Excessive PM levels were considered to be those values where the daily average exceeded 50 µg/m³ for PM₁₀ and 25 µg/m³ for PM_{2.5}.⁷ These limits were only taken into account for the descriptive results, since for the correlation results they were taken as continuous variables.

Weekend and climatic variables were regarded as adjustment factors. Data about climatic variables were provided by the Meteorological Center of Bahía Blanca, dependent on the National Scientific and Technical Research Council.

Climatic data

- Mean temperature (°C): (maximum temperature + minimum temperature)/2.
- Relative humidity (%): daily average of the values obtained from hourly results.
- Wind speed (km/h): daily average of the values obtained from hourly results.

Data analysis plan

Measures of central tendency (mean, median, and mode) were used for the analysis of quantitative variables, whereas qualitative variables were expressed as proportions.

The association between consultations for respiratory diseases and daily changes in PM levels was analyzed using multiple linear regression models. The models sought to validate the positive relationship between particulate matter pollution (PM_{2.5} and PM₁₀) and each disease group. In order to smooth the amplitude of the variance for the time-series and to facilitate the analysis, variables were log transformed. Climatic variables were used as model adjustment factors in order to reduce biases in the results, taking into account the importance of these variables in the development of respiratory diseases.

The representation of the model is as follows:

$$Inyt = c + \beta 1 Inxt + \beta 2 Inhumx1t + \beta 3 Invienvx2t - \beta 4 Intempx3t - \beta 5 dsabt - \beta 6 ddomt + \mu t$$

Where *Inyt* accounts for each of the consultation variables expressed as logarithm (total consultations, consultations by programmatic area, consultations by diagnosis). *Inxt* corresponds to the logarithm of PM levels (PM_{2.5} and PM₁₀). Humidity (*Inhumxt*), wind (*Invienvxt*), and temperature (*Intempxt*) expressed as a logarithm showed an adequate adjustment with consultation variables after obtaining Spearman’s correlation coefficient, so they were included in the model. Saturday and Sunday (*dsabt* and *ddomt*) were also considered but served as dummy variables because they include weekend effects, related to the lower average number of consultations.

TABLE 1. Characteristics of main study variables

Variables expressed as proportions	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	Female		
	2418 (50.5)	2369 (49.5)		
Age range	Infants	Pre-school children	School-aged children	Adolescents
	1761 (36.8)	1748 (36.5)	966 (20.2)	312 (6.5)
Consultations by area	Area 6	Area 7	Area 11	
	1095 (22.9)	1864 (38.9)	1828 (38.2)	
Variables expressed as measures of central tendency	Mean	Minimum	Maximum	Standard deviation
Number of daily consultations	13.3	0	70	12.8
PM ₁₀ (µg/m ³)	47.2	0	356	37.6
PM _{2.5} (µg/m ³)	9.6	0	60	6.4

PM: particulate matter.

For each model developed, delays of up to 5 days were introduced to determine whether PM levels influenced consultations for respiratory diseases on days following their increase.

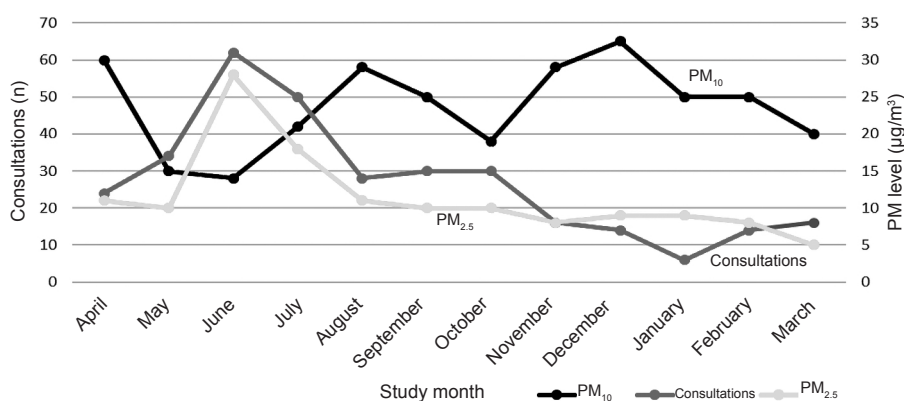
The data statistical analysis was performed

using the SPSS® 17.0 software package.

Ethical considerations

This study was submitted before and approved by the Ethics Committee of Hospital Municipal Dr.

FIGURE 2. Mean monthly levels of particulate matter (µg/m³) and consultations for acute respiratory diseases over the study period



Leónidas Lucero. The patients' personal data were excluded from the consultation records in order to respect their privacy.

RESULTS

Information from a total of 4787 consultations for respiratory diseases in the study geographic area was collected. Males represented 50.5% of the sample (n: 2418). Participants' mean age was 3.8 years; median: 3 years, minimum of 1 year and maximum of 14 years. *Table 1* summarizes the main descriptive results of the variables of interest.

PM₁₀ exceeded its limit value of 50 µg/m³ on 115 of the 365 study days (31%), while PM_{2.5} exceeded its daily limit of 25 µg/m³ on 8 days (3%). *Figure 2* shows the linear behavior of these variables throughout the study period.

Figure 3 shows the number of consultations by clinical diagnosis. It shows that catarrhal rhinitis was the leading diagnosis, with a total of 1846 consultations (38.6%), followed by bronchospasm with 1011 consultations (21.1%), and acute bronchiolitis with 508 consultations (12.1%).

In relation to the regression models developed, a significant correlation between total consultations and PM_{2.5} levels was observed; this evidenced that, for every 10% increase in PM_{2.5} levels, total consultations for respiratory diseases increased by 1.3%, and the model accounted for 44% of the events that occurred during the study

period (B: 0.13, 95% CI: 0.01–0.26, $p = 0.04$). In addition, a positive correlation was observed on the 4th and 5th days of PM_{2.5} regarding the total number of consultations (*Table 2*). PM₁₀ only showed a significant relationship with total consultations on the 4th day after its levels increased.

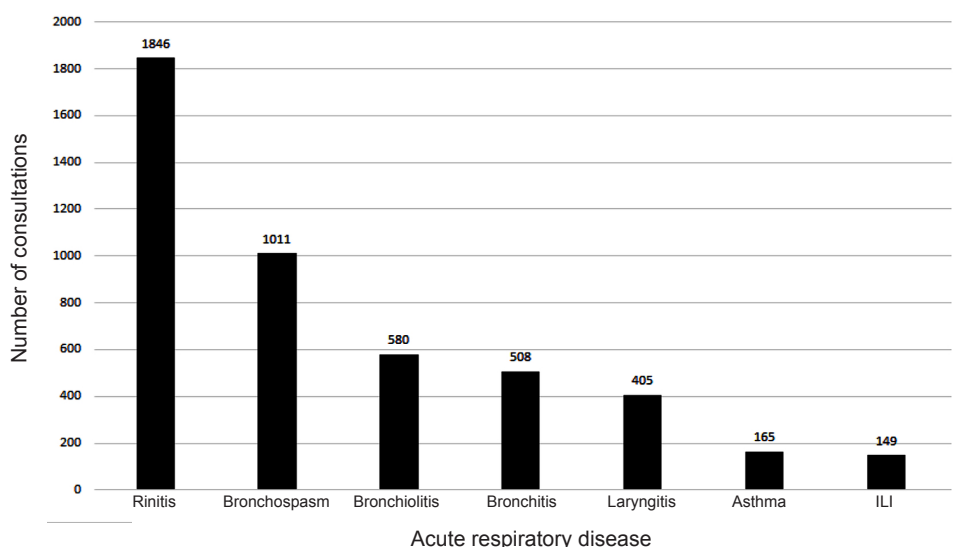
The analysis of the model according to the study programmatic areas, significant differences were observed in the consultations made in area 7, both in the increase of PM₁₀ and PM_{2.5}. A 10% increase in PM_{2.5} increased the number of consultations by 2.1% in that programmatic area (B: 0.21, 95% CI: 0.08–0.34, $p = 0.01$).

In relation to diagnosis at the time of consultation, the models developed showed a significant correlation to ILI and catarrhal rhinitis for PM_{2.5}, and to pneumonia and rhinitis for PM₁₀. The increase in the number of consultations for bronchospasm in relation to PM_{2.5} levels was evident on later days (days 1, 2, 3, and 5), together with a significant increase in laryngitis on day 4, although the percentage of the adjusted coefficient of determination (R²) that accounts for the events was low compared to the rest of the significant models (*Table 3*).

DISCUSSION

This study showed a positive association between consultations for respiratory diseases in children younger than 15 years and PM levels in the air, especially with the smaller size (PM_{2.5}).

FIGURE 3. Frequency of consultations for acute respiratory diseases as per clinical diagnosis (n: 4787)



ILI: influenza-like illness.

Infants were the age group with the highest number of consultations. It is critical to recognize this age group as the one with the highest morbidity and mortality and, therefore, the most important one at the time of establishing preventive measures.^{11,12}

PM₁₀ levels exceeded its limit value on a significant percentage of days of the study period, while PM_{2.5} did so to a lesser extent. In spite of this, studies that compared PM values in our city to those of other cities in Argentina with similar characteristics found much higher values. One study showed average PM₁₀ levels in the industrial sector of Bahía Blanca twice as high as those detected in the same area of the city of La Plata

(117 versus 62 µg/m³) and three times higher when comparing average PM_{2.5} levels (105.5 versus 33.8 µg/m³).¹³

PM₁₀ showed a correlation to the total consultation variables for acute respiratory diseases in the programmatic area closest to the industrial sector (area 7) and especially to catarrhal rhinitis, which showed a stronger association than pneumonia and bronchospasm, which also showed statistically significant results. These results are consistent with the evidence showing that the inhalation of larger particles is associated with upper respiratory conditions, but a weaker association with lower airway conditions due to entry difficulties.^{14,15}

TABLE 2. Models of correlation between consultations for acute respiratory diseases and air pollutants

Variables	PM ₁₀						PM _{2.5}					
	B	SD	p value	95% CI		R ² (%)	B	SD	p value	95% CI		R ² (%)
Total consultations without delays	0.11	0.07	0.11	-0.03	0.26	44	0.13	0.06	0.04	0.00	0.25	44
Total consultations with delays												
Delay 1	-0.02	0.06	0.74	-0.16	0.11	40	0.14	0.06	0.02	0.01	0.27	47
Delay 2	-0.02	0.07	0.78	-0.18	0.13	45	0.06	0.07	0.42	0.08	0.20	47
Delay 3	-0.15	0.07	0.05	-0.29	0.01	11	0.01	0.07	0.52	0.10	0.20	10
Delay 4	0.16	0.07	0.02	0.02	0.29	44	0.18	0.06	0.01	0.05	0.3	44
Delay 5	0.08	0.08	0.36	-0.09	0.25	17	0.20	0.08	0.01	0.04	0.36	18
Consultations by area												
Area 6	-0.02	0.07	0.77	-0.17	0.13	25	0.06	0.07	0.37	0.08	0.21	45
Area 7	0.18	0.07	0.01	0.04	0.32	29	0.21	0.06	0.01	0.08	0.34	29
Area 11	0.05	0.09	0.51	-0.11	0.23	29	0.01	0.82	0.93	0.01	0.16	29
Consultations by diagnosis												
Asthma	0.02	0.07	0.79	-0.13	0.17	2	0.05	0.06	0.35	0.06	0.18	2
Bronchospasm	-0.02	0.09	0.76	-0.17	0.13	24	0.08	0.06	0.22	0.05	0.21	23
Bronchiolitis	0.02	0.09	0.82	-0.21	0.17	22	0.02	0.09	0.82	0.02	0.16	20
Bronchitis	0.11	0.08	0.19	-0.05	0.28	18	0.05	0.07	0.57	0.02	0.19	17
ILI	0.13	0.13	0.32	-0.13	0.40	5	0.33	0.11	0.07	0.09	0.56	13
Laryngitis	0.01	0.08	0.94	-0.14	0.16	9	0.13	0.13	0.32	0.13	0.40	5

B: constant coefficient, SD: standard deviation, CI: confidence interval, R²: coefficient of determination, ILI: influenza-like illness.

In addition, our study found significant differences when establishing a correlation between total consultation variables and $PM_{2.5}$ levels. In this context, several studies agree with the influence of $PM_{2.5}$ on the exacerbation of respiratory diseases.^{16–18} Two major studies in China showed that an increase of $10 \mu g/m^3$ in $PM_{2.5}$ levels corresponded to an increase in outpatient visits for respiratory diseases of 0.66% and 0.16%, respectively.^{19,20}

The analyses conducted in Latin American countries also showed a positive correlation between $PM_{2.5}$ and consultations. In the city of Lima, for example, for an interquartile increase in $PM_{2.5}$, there was a 6% increase in acute lower respiratory tract infections, a 16–19% increase in pneumonia, and a 10% increase in bronchiolitis/asthma.²¹ A correlation study was conducted in the city of Medellín, where the estimated models also established a positive relationship between PM pollution and consultations for asthma, bronchitis, rhinitis, and total diseases.²²

In our study, consultations for bronchospasm, ILI, laryngitis, and rhinitis showed a statistically significant relation to $PM_{2.5}$, but no association was found for the bronchiolitis and asthma group,

as observed in the studies described above.

The strength of this study was the availability of data on daily $PM_{2.5}$ behavior, since not all national monitoring centers provide such information. In addition, having considered climatic variables as an adjustment factor allowed us to optimize the model and thus reduce the biases in the results regarding the role of these pollutants in the consultations. It was important to schedule delays so as to determine what happens on later days because, although the effects may occur on the same day as the increase in PM levels, often the onset of symptoms may occur on later days. For its part, having a digital data entry system allowed us to carry out this study without excluding patients due to lack of recording of variables of interest. In addition, it enabled the inclusion of a significant number of diagnoses of respiratory diseases, involving both the upper and lower respiratory tracts, which provided data on the global correlation and also specific for each disease.

It is worth mentioning that the study period was not affected by the COVID-19 pandemic, since it only included 10 days of the month of March 2020 considering the date when the

TABLE 3. Correlation models of variables with statistically significant results when the corresponding delays are introduced

Variables		PM ₁₀						PM _{2.5}					
		B	SD	p value	95% CI		R ² (%)	B	SD	p value	95% CI		R ² (%)
Delay 1	Area 7							0.16	0.06	0.01	0.04	0.28	21
	Area 11							0.14	0.07	0.04	0.01	0.28	28
	Bronchospasm							0.14	0.06	0.01	0.01	0.27	16
Delay 2	Area 7							0.15	0.06	0.02	0.02	0.27	14
	Bronchospasm							0.12	0.06	0.04	0.01	0.25	8
	Area 11							0.14	0.06	0.02	0.01	0.27	13
Delay 3	Bronchospasm							0.15	0.06	0.02	0.01	0.28	11
Delay 4	Area 7							0.17	0.06	0.01	0.03	0.30	26
	Bronchospasm	0.17	0.07	0.01	0.03	0.31	26						
	Laryngitis							0.14	0.07	0.04	0.01	0.29	14
	Rhinitis	0.11	0.07	0.04	-0.02	0.25	29	0.20	0.06	0.01	0.07	0.33	30
Delay 5	Area 7							0.21	0.07	0.01	0.08	0.35	20
	Bronchospasm							0.18	0.07	0.01	0.03	0.34	11
	Rhinitis							0.23	0.07	0.02	0.08	0.37	11

B: constant coefficient, SD: standard deviation, CI: confidence interval, R²: coefficient of determination.

preventive and mandatory social isolation policy was first established.²³ This is important because, if the study had been performed later, there could have been a bias in the number of consultations, which would have influenced the results.

One of the study limitations is its ecological nature, which prevented us from obtaining individualized results. Furthermore, the low r^2 percentages found indicate that the model developed does not account for the total number of events, leaving out other important factors, such as personal and family background, intramural environmental contamination, socioeconomic level, among others.

Finally, as seen in the graphs, the periods with the highest number of consultations for respiratory diseases are consistent with the winter months. This may have affected the association results, especially considering the evidence supporting the relationship between consultations for respiratory diseases and increased viral circulation at that time of the year.^{14,24}

CONCLUSION

This study demonstrates the association between PM levels in the air and consultations for respiratory diseases, especially with PM_{2.5} and in the area closest to the industrial sector. The greatest association was observed with catarrhal rhinitis and bronchospasm. ■

Acknowledgments

We would like to thank Ezequiel Jouglard, from the Department of Epidemiology and Quality (Secretariat of Public Health of Bahía Blanca) for his help developing the study.

REFERENCES

- Organización Mundial de la Salud. Contaminación del aire ambiente (exterior). Datos y cifras. Septiembre de 2021 [Accessed on: May 4th, 2022]. Available at: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
- Gascon M, Sunyer J. Air Pollution and Respiratory Health in Childhood. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51(8):371-2.
- Gauderman WJ, Gilliland GF, Vora H, Avol E, et al. Association between air pollution and lung function growth in southern California children: results from a second cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(1):76-84.
- Massolo LA. Exposición a contaminantes atmosféricos y factores de riesgo asociados a la calidad de aire en La Plata y alrededores. [Dissertation]. La Plata: Universidad Nacional de La Plata; 2004. [Accessed on: May 20th, 2019]. Available at: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/2267>
- Organización Mundial de la Salud. Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. Actualización mundial 2005. [Accessed on: May 20th, 2019]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69478>
- Botas Soto I, Rendón Macías M, Neria Maguey E. Relación entre exposición a contaminación atmosférica en niños y enfermedad respiratoria aguda. *Acta Méd Grupo Ángeles*. 2010; 8(3):127-33.
- World Health Organization. Health aspects of air pollution: Results from the WHO project systematic review of health aspects of air pollution in Europe. 2004. [Accessed on: May 24th, 2020] Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107571/E83080.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Romero-Placeres M, Más-Bermejo P, Lacasaña-Navarro M, Rojo-Solís M, et al. Contaminación atmosférica, asma bronquial e infecciones respiratorias agudas en menores de edad, de La Habana. *Salud Pública Méx*. 2004; 46(3):222-33.
- Ierodiakonou D, Zanobetti A, Coull BA, Melly S, et al. Ambient air pollution, lung function, and airway responsiveness in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(2):390-9.
- Molina Esquivel E, Brown Colás L, Prieto Díaz V, Bonet Gorbea M, Cuellar Luna L. Crisis de asma y enfermedades respiratorias agudas: Contaminantes atmosféricos y variables meteorológicas en Centro Habana. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 2001; 17(1):10-20.
- Weissenbacher M, Carballal G, Avila M, Salomón H, et al. Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory tract infections in young Argentinian children: An overview. *Rev Infect Dis*. 1990; 12(Suppl 8):S889-98.
- Comité de Neumonología, Comité de Infectología, Comité de Medicina Interna Pediátrica, Comité de Pediatría Ambulatoria, et al. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Actualización 2021. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(4):S171-97.
- Colman Lerner J, Morales A, Aguilar M, Sánchez EY, et al. Concentración de compuestos orgánicos volátiles y material particulado en ambientes urbanos e industriales de dos regiones bonaerenses. Estudio comparativo entre La Plata y Bahía Blanca. 7mo Congreso de Medio Ambiente AUGM. 22 al 24 de mayo de 2012. La Plata: Facultad de Ciencias Naturales, 2012. [Accessed on: May 24th, 2020]. Available at: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/26480/Documento_completo.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Ferrero F, Abrutsky R, Ossorio F, Torres F. Efectos de la contaminación y el clima en las consultas pediátricas por infección respiratoria aguda en la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(6):368-74.
- Ma Y, Yue L, Liu J, He X, et al. Association of air pollution with outpatient visits for respiratory diseases of children in an ex-heavily polluted Northwestern city, China. *BMC Public Health*. 2020; 20(1):816.
- Liu Q, Xu C, Ji G, Shao W, et al. Effect of exposure to ambient PM_{2.5} pollution on the risk of respiratory tract diseases: a meta-analysis of cohort studies. *J Biomed Res*. 2017; 31(2):130-42.
- Ostro B, Roth L, Malig B, Marty M. The effects of fine particle components on respiratory hospital admissions in children. *Environ Health Perspect*. 2009; 117(3):475-80.
- Slama A, Śliwczyński A, Woźnica J, Zdrolik M, et al. Impact of air pollution on hospital admissions with a focus on respiratory diseases: a time-series multi-city analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019; 26(17):16998-7009.
- Song J, Lu M, Zheng L, Liu Y, et al. Acute effects of ambient air pollution on outpatient children with respiratory diseases in Shijiazhuang, China. *BMC Pulm Med*. 2018; 18(1):150.
- Wang S, Li Y, Niu A, Liu Y, et al. The impact of outdoor air pollutants on outpatient visits for respiratory diseases during

-
- 2012-2016 in Jinan, China. *Respir Res*. 2018; 19(1):246.
21. Davila Cordova JE, Tapia Aguirre V, Vasquez Apestegui V, Ordoñez Ibarguen L, et al. Association of PM2,5 concentration with health center outpatient visits for respiratory diseases of children under 5 years old in Lima, Peru. *Environ Health*. 2020; 19(1):7.
22. Gaviria CF, Benavides PC, Tangarife CA. Contaminación por material particulado (PM2,5 y PM10) y consultas por enfermedades respiratorias en Medellín (2008-2009). *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2011; 29(3):241-50.
23. Decreto 297/2020. Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio. DECNU-2020-297-APN-PTE. Boletín Oficial de la República Argentina. Buenos Aires, 19 de marzo de 2020. [Accessed on: May 3rd, 2022]. Available at: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>
24. Eccles R. An Explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Otolaryngol*. 2002; 122(2):183-91.

Estado de vacunación en pacientes con riesgo de enfermedades invasoras por bacterias capsuladas en un hospital pediátrico de Buenos Aires

Mariela del Pino^a , Vanesa E. Castellano^a , Anabella C. Pacchiotti^a ,
Patricia Lamy^a , Virginia Bazán^a , Sofía Diana Menéndez^a , Ángela Gentile^a 

RESUMEN

Introducción. El Ministerio de Salud contempla vacunas específicas para personas con riesgo elevado de infecciones invasoras por bacterias capsuladas (BC). En la actualidad se desconoce el cumplimiento del programa.

El objetivo fue evaluar el estado de vacunación para BC en ≤ 18 años con factores de riesgo.

Población y métodos. Estudio observacional, analítico, mediante encuesta a padres de ≤ 18 años con VIH, asplenia y/o déficit de complemento que concurrieron al vacunatorio de un hospital pediátrico de octubre de 2020 a septiembre de 2021. Se recabaron datos sociodemográficos y clínicos. Se evaluó el estado de vacunación para BC: neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae b* (Hib), calendario regular y antigripal. Se administró la escala de reticencia a la vacunación (ERV): rango 10-50. Se analizó la asociación entre las variables estudiadas y la vacunación para BC mediante regresión logística (OR, IC95%). Se utilizó la base de datos REDCap[®] y STATA vs14[®].

Resultados. Participaron 104 sujetos, media 9,9 años (DE 4,4). Asplenia: 91,3 %, VIH: 7,6 % y déficit de complemento: 0,9 %. Nivel socioeconómico: pobreza relativa: 38,4 %, seguido por clase media: 37,5 %.

Estado de vacunación completa para meningococo: 45 %, neumococo: 42 %, Hib: 97 %. El 77,9 % tenía al día el calendario regular y el 61,5 %, el antigripal. Media ERV: 41,9 (DE 3,2). No se encontraron asociaciones significativas entre las variables y el estado de vacunación para BC.

Conclusiones. Un elevado porcentaje no tenía vacunación completa para BC, tampoco el calendario regular y antigripal. La confianza en la vacunación de los cuidadores fue elevada.

Palabras clave: VIH, enfermedades del bazo, enfermedades por deficiencia de complemento hereditario, vacunación, confianza.

Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires (PRIISA.BA) N° 860/2020.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02648>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02648.eng>

Cómo citar: del Pino M, Castellano VE, Pacchiotti AC, Lamy P, et al. Estado de vacunación en pacientes con riesgo de enfermedades invasoras por bacterias capsuladas en un hospital pediátrico de Buenos Aires. Arch Argent Pediatr 2023;121(1):e202202648.

^a División Promoción y Protección de la Salud, Área Epidemiología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Mariela del Pino: marieladelpinoferloni@gmail.com

Financiamiento: este estudio se realizó en el marco de una beca individual de investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría año 2020, otorgada a la Dra. Mariela del Pino.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 14-3-2022

Aceptado: 21-5-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Los huéspedes especiales (HE) son un grupo heterogéneo de pacientes con susceptibilidad elevada para adquirir infecciones con mayor morbimortalidad que la población general. Es crucial en estos individuos la vacunación personalizada y oportuna,^{1,2} que incluye vacunas fuera del calendario nacional, tiempos de vacunación distintos, refuerzos secundarios y en ocasiones medición de respuesta posvacunal.³

Dentro del grupo de HE, existen tres entidades que presentan mayor riesgo de enfermedad invasora por bacterias capsuladas (BC): infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), asplenia y déficit de complemento.³⁻¹²

En Argentina entre 1300 y 1500 niños y niñas por año son expuestos al VIH y la tasa de transmisión perinatal se mantiene en el 5 %.⁴ En relación con asplenia y déficit de complemento, no hay datos sobre la prevalencia en nuestro medio.

En pacientes con VIH se estima que la tasa de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) es de 30 a 100 veces mayor que en la población general.⁵ En relación con la enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* (*Nm*), existe un aumento de riesgo de 60 veces⁶ en pacientes sin tratamiento, especialmente en niños con infección congénita.⁷ Por *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hib*), el riesgo es 6 veces mayor.⁸

En cuanto al déficit de complemento, deficiencias específicas se consideran de riesgo para padecer enfermedad invasora por *Hib* y *Nm*, esta última incluso recurrente.^{9,10}

En relación con la asplenia, *Sp*, *Hib* y *Nm* son las principales bacterias causantes de sepsis fulminante posesplenectomía, con una incidencia del 0,23-0,42 % por año y una mortalidad mayor al 50 %.^{11,12}

En el año 2014 el Ministerio de Salud implementó el programa nacional de vacunación en HE que incluye vacunas específicas según patología⁵ y a la fecha se desconoce la adherencia a esta estrategia. Por otro lado, la pandemia por COVID-19 generó caída de coberturas de vacunación en el país¹³ y puede haber impactado negativamente en la vacunación de este grupo.

El objetivo de este estudio fue evaluar el estado de vacunación para BC en ≤ 18 años con diagnóstico de VIH, asplenia y/o déficit de complemento.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, de corte transversal.

Se administró una encuesta a madres, padres o cuidadores de sujetos ≤ 18 años con diagnóstico de VIH, asplenia y déficit de complemento, que concurren al vacunatorio del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez de octubre de 2020 a septiembre de 2021. Se excluyeron aquellos que no tenían carnet de vacunación al momento de la entrevista.

Se recabaron datos sociodemográficos: edad, sexo, residencia y nivel socioeconómico por método de Graffar modificado;¹⁴ clínicos: fecha y diagnóstico de VIH, déficit de complemento y asplenia anatómica (congénita o quirúrgica) o funcional (déficit del funcionamiento del bazo asociado a hemoglobinopatías, trombocitopenia idiopática, colagenopatías, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, dermatitis herpetiforme, linfangiectasia intestinal, hepatitis crónica, cirrosis biliar, hipertensión portal, trasplante de precursores hematopoyéticos, trasplante de órganos sólidos, altas dosis de esteroides, amiloidosis).³

Se evaluó el estado de vacunación para BC con las siguientes definiciones:

- **Vacunación completa:** vacunas para *Sp*, *Hib* y *Nm* completas al momento de la entrevista luego de la vacunación.⁵
- **Causas de no vacunación:** institucionales, personales, clínicas y/o por la pandemia de COVID-19.
- **Tiempo entre el diagnóstico y la vacunación** según la vacuna, edad y condición.^{3,5}
- **Vacunación oportuna:** recibir la vacunación dentro de los 30 días del momento en que le correspondía (*Material suplementario 1: ficha de recolección de datos*).

En relación con la visita, se indagaron las siguientes variables: profesional que derivó (subespecialista o pediatra), motivo de concurrencia, solicitud de interconsulta al equipo médico del vacunatorio y cumplimiento de calendario regular y antigripal.

Finalmente, se midió la confianza de los cuidadores en las vacunas a través de una escala de reticencia a la vacunación (ERV), validada en nuestro medio.^{15,16}

Se realizó el cálculo de la muestra sobre la base de la población accesible de 140 sujetos en el período del estudio, con una frecuencia hipotética de que el 50 % (± 5) no presentaba vacunación completa para BC y un nivel de

confianza del 95 %. Se necesitó un mínimo de 103 sujetos.

La muestra fue obtenida por conveniencia durante la presencia de los investigadores.

Se realizó un análisis descriptivo. Para las variables cuantitativas, se describieron la media y la desviación estándar (DE) y/o la mediana con rango intercuartílico (RIC) de acuerdo a la distribución de los datos; para las categóricas, se describieron los porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza del 95 % (IC95%).

Con la escala de confianza se evaluó en primer lugar el porcentaje de respuesta a cada ítem según el grado de acuerdo. Luego, se asignó un valor numérico a cada ítem, del 1 al 5 (1: estoy completamente en desacuerdo, 2: en desacuerdo, 3: no acuerdo ni desacuerdo, 4: de acuerdo y 5: completamente de acuerdo) y se sumaron los valores en un puntaje global (media y DE), donde el mayor puntaje se correlaciona con mayor confianza en la vacunación, por lo que aquellas preguntas negativas puntuaron en sentido inverso (ítems 5 y 6). Rango del puntaje:

50 (máximo) a 10 (mínimo).

A los fines de establecer si existieron asociaciones entre las variables sociodemográficas, de vacunación (calendario regular y antigripal) y el puntaje de la ERV con tener la vacunación de HE completa, se calculó la odds ratio (OR) con su respectivo IC95%.

Se describió el tiempo, en meses, de demora total y ajustado de acuerdo al tiempo de pandemia, considerando la fecha de anuncio del aislamiento social, preventivo y obligatorio (ASPO) en nuestro país.¹⁷ Si la vacunación ocurrió luego del 20 de marzo del 2020, se calculó la demora por la pandemia a partir de la diferencia entre la fecha de vacunación y la fecha de inicio del ASPO.

Mediante el análisis de Kaplan-Meier, se graficaron los tiempos de demora para cada vacuna y se estratificó de acuerdo al estado de vacunación del calendario regular y antigripal de la temporada.

Se utilizó la base datos REDCap^{®18} y el programa STATA vs14[®].

TABLA 1. Características sociodemográficas y clínicas de los sujetos (N = 104)

Variables sociodemográficas y clínicas		N	%
Edad	Media y DE	9,9 (4,4)	
Sexo	Femenino	56	53,8
	Masculino	48	46,2
Residencia	CABA	30	28,8
	Conurbano bonaerense	66	63,5
	Interior	8	7,7
Graffar modificado	Alta (4-6)	7	6,7
	Media alta (7-9)	14	13,4
	Media (10-12)	39	37,5
	Pobreza relativa (13-16)	40	38,4
	Pobreza crítica (17-20)	4	3,8
Diagnóstico	Asplenia	95	91,3
	Anatómica:	16	16,8
	Congénita	1	
	Esplenectomía	13	
	En plan quirúrgico	2	
	Funcional*	79	83,2
	VIH	8	7,7
	Déficit de complemento	1	0,9

*Hemoglobinopatías (N = 17), trombocitopenia idiopática (N = 10), trasplante de órgano sólido (N = 6), dosis altas de esteroides (N = 39), hepatitis crónica (N = 11), hipertensión portal (N = 5), trasplante de precursores hematopoyéticos (N = 6), colagenopatías (N = 29), inmunodeficiencias congénitas (N = 3).

Graffar: clasificación según las características sociales de la familia, la profesión del padre, el nivel de instrucción, las fuentes de ingreso familiar, la comodidad del alojamiento y el aspecto de la zona donde la familia habita.

DE: desviación estándar.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. En todos los casos se obtuvo el consentimiento o asentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

Concurrieron 120 HE, 104 cumplían con los criterios de inclusión y aceptaron participar. Se encuestaron 92 madres (88,5 %), 10 padres (9,6 %) y 2 cuidadores (1,9 %). En la *Tabla 1* se detallan las características sociodemográficas y clínicas de los sujetos.

El 76,9 % (IC95%: 68,1-84,2) de los sujetos no tenía alguna de las vacunas para BC completa. Las principales causas referidas de no vacunación fueron falta de indicación médica: el 75 % (IC95%: 66-82,6), el miedo al contagio de COVID: el 8 % (IC95%: 3,6-14), la falta de contacto con el subespecialista por la pandemia: el 6,8 % (IC95%: 3-12,8), la postergación para otras citas: el 4 % (IC95%: 1,2-9), la falta temporaria de vacunas: el 3,8 % (IC95%: 0,7-7,6).

En la *Tabla 2* se detalla el estado de vacunación para BC estratificado por vacuna y se describen los tiempos de demora total, atribuible a la pandemia y ajustado por la pandemia.

En la *Figura 1* se grafican los tiempos de

demora de la vacunación para *Nm* y *Sp*. En el *Material suplementario* se grafican los tiempos de demora de acuerdo al estado del calendario regular y el cumplimiento de la vacuna antigripal de la temporada.

Los motivos de concurrencia al vacunatorio fueron la vacunación antigripal en el 54 % (IC95%: 41,3-60,4) de los casos, seguido por la vacunación para BC en el 48 % (IC95%: 37,6-56,7) y calendario regular en el 29 % (IC95%: 20,7-38,1). Un 29,8 % (IC95%: 21,6-39,1) concurrió con la solicitud médica para asesoramiento de la vacunación por el equipo del vacunatorio.

La derivación al vacunatorio fue realizada en el 75 % (IC95%: 66-82,6) de los casos por el subespecialista y en el 19,2 % (IC95%: 12,5-27,6), por el pediatra; el 5,8 % (IC95%: 2,3-11,6) consultó por cuenta propia.

Con relación al estado del calendario regular y antigripal, el 77,9 % (IC95%: 69,1-85) y 61,5 % (IC95%: 51,9-70,5) estaba completo respectivamente.

En cuanto a la ERV, la media del puntaje fue de 41,9 puntos (DE 3,2). En la *Figura 2* se describe el porcentaje de respuesta a cada ítem. Respecto al grado de acuerdo, el 100 % (IC95%: 97,2-100) y el 99 % (IC95%: 95,4-100) creían que las vacunas eran importantes y útiles para sus hijos (ítems 1 y 2) respectivamente, y el 96 % (IC95%: 90,9-98,7), que servían para la

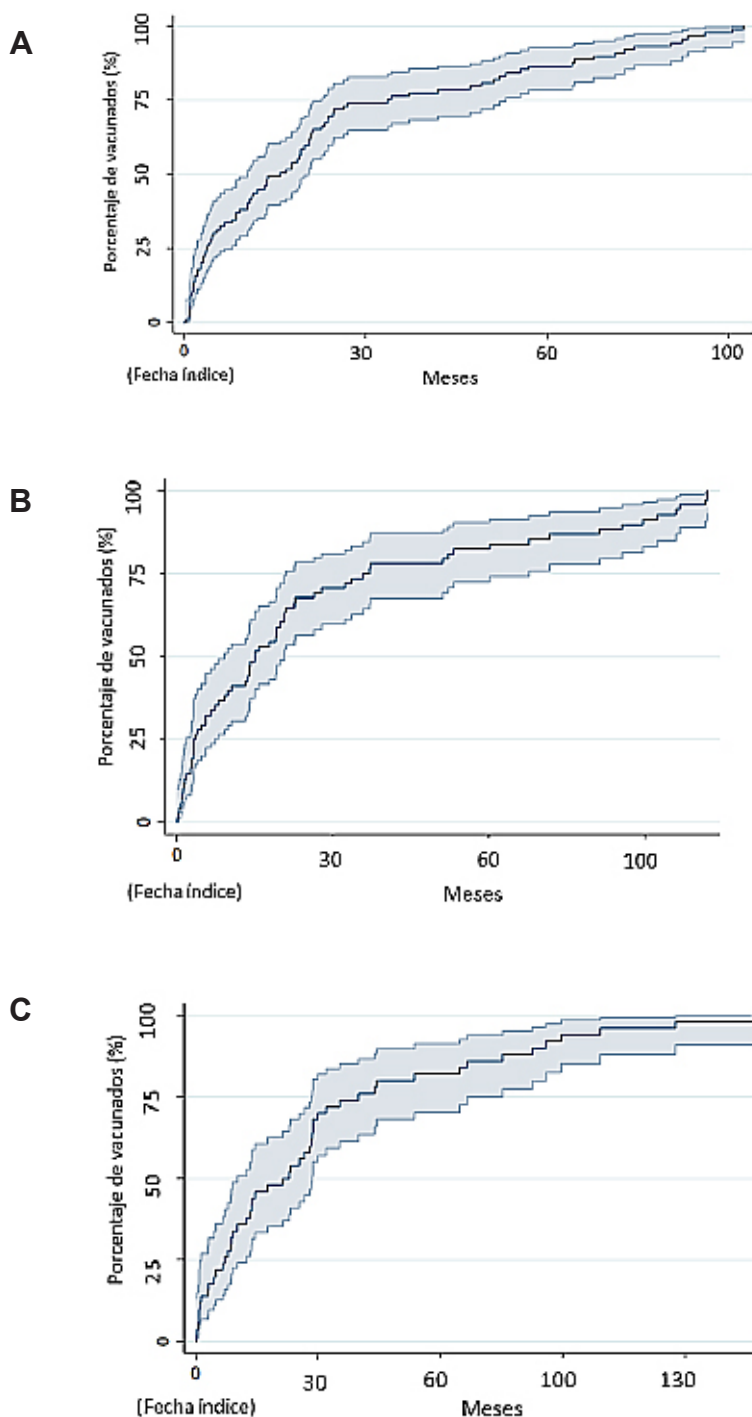
TABLA 2. Estado de vacunación para BC (N = 104)

Vacuna	Meningocócica conjugada ACWY	Neumocócica conjugada 13 valente	PPSV23	Hib
Completa % (IC95%)	45,2 (35,8-54,8)	42,3 (33,1-5)	42,3 (33,1-5)	97,1 (92,4-99,3)
Tiempo* a la vacunación (meses)				
Media (DE)	22,5 (27,6)	19,4 (31)	27,7 (35)	1,3 (8,04)
Mediana (RIC)	12 (1,7-26,9)	3,5 (0-22,6)	14,7 (0,7-33,2)	0
Tiempo* de demora atribuible a la pandemia				
Media (DE)	5,7 (6,7)	4,7 (6,3)	3,8 (5,6)	0,3 (2,2)
Mediana (RIC)	1 (0-13)	0 (0-12)	0 (0-8)	0
Tiempo* de demora ajustado por pandemia				
Media (DE)	16,8 (20,9)	14,7 (24,6)	23,9 (29,4)	0,97 (5,8)
Mediana (RIC)	11 (1,7-13,9)	3,5 (0-10,6)	14,7 (0-25,2)	0
Oportuna % (IC95%)	20 (13,3-28,7)	36,5 (27,7-46,1)	26,7 (19-36)	91,3 (84,7-95)

*: el tiempo se describe en meses, DE: desviación estándar, RIC: rango intercuartílico, IC95%: intervalo de confianza del 95 %, PPSV23: vacuna neumocócica polisacárida 23 valente, Hib: Haemophilus influenzae b.

FIGURA 1. Curvas de Kaplan-Meier, proporción de sujetos vacunados con demora para Nm y Sp en función del tiempo.

El eje X corresponde al tiempo en meses, iniciando con la fecha índice (tiempo en el que el sujeto debía recibir la vacuna). En el eje Y figura la proporción de sujetos vacunados. El área sombreada corresponde al IC95%. A: vacuna meningocócica tetravalente; B: vacuna neumocócica conjugada 13 valente; C: vacuna neumocócica polisacárida 23 valente.



comunidad (ítem 3). El 100 % (IC95%: 97,2-100) estaba de acuerdo con seguir las indicaciones de su pediatra (ítem 8). Se observó que un 53,4 % (IC95%: 43,2-62,3) de los padres temían a los efectos adversos (ítem 9) y el 16,3 % (IC95%: 10,1-24,3) creía que las vacunas nuevas tenían más riesgos que las antiguas (ítem 5).

No se encontraron asociaciones entre las variables sociodemográficas, de vacunación (estado del calendario regular y antigripal) y el puntaje de confianza en las vacunas, y tener las vacunas para BC completas.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio evaluó el estado de vacunación de niños, niñas y adolescentes con riesgo de enfermedades invasoras por BC en un vacunatorio especializado de un hospital pediátrico de tercer nivel de complejidad. La mayoría correspondió a pacientes con asplenia.

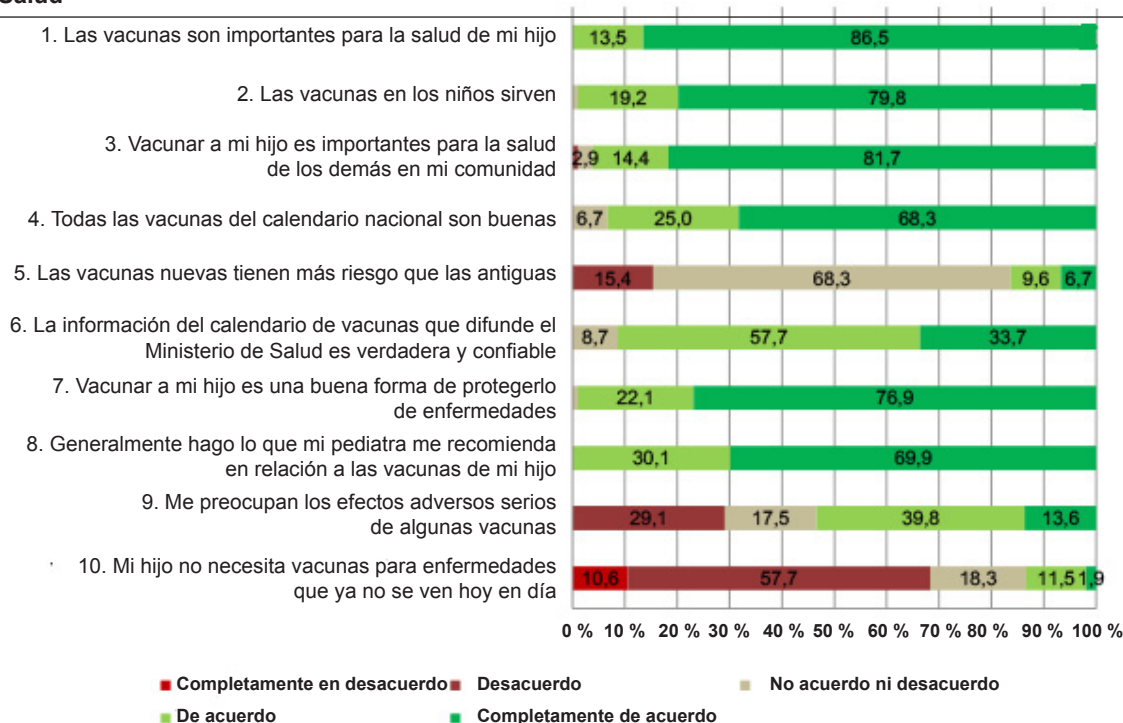
El programa de vacunación de HE es una estrategia de salud pública elaborada por la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles para favorecer una adecuada protección contra enfermedades de alta morbilidad en este grupo.¹⁹

Esta población se incrementa año a año, debido en parte a nuevas terapias y al aumento de sobrevida de los pacientes.²⁰ La calidad de vida también ha mejorado; los niños con enfermedades crónicas pueden asistir a la escuela, viajar y ser activos en su comunidad. La vacunación debe ser una prioridad, sin embargo, los pacientes inmunocomprometidos no suelen estar correctamente vacunados.²¹⁻²³

Nuestro estudio halló un porcentaje elevado de esquemas incompletos en vacunas para BC. Como se realizó durante la pandemia por COVID-19, esta situación se tuvo en cuenta a la hora de evaluar los resultados. Es de destacar que la muestra estudiada evidenció demoras e incumplimiento antes de la pandemia en los esquemas de vacunación, que afectó en mayor medida a los esquemas contra *Nm* y *Sp*. Un estudio en otro país sobre vacunación meningocócica conjugada mostró resultados similares, e incluso mayor demora.²⁴

Los HE deben recibir dosis adicionales al calendario nacional para *Nm* y *Sp*,⁵ condición que puede haber influido en los resultados de esquemas incompletos.²⁵ Sumado a ello, a partir de los 2 años es necesario completar el esquema

FIGURA 2. Porcentaje de respuesta a la escala de reticencia a la vacunación de la Organización Mundial de la Salud



con vacuna neumocócica polisacárida (PPSV23), una etapa en donde habitualmente los niños no concurren a la vacunación, salvo para la vacuna antigripal.

En contraposición, la vacunación para *Hib* estaba completa en la mayoría de los casos. Esta inmunización forma parte del calendario regular de vacunación hace más de 20 años y no requiere refuerzos por inmunocompromiso, salvo en caso de trasplante de precursores hematopoyéticos.

Se ha realizado, además, una evaluación sobre la vacunación oportuna, y nuestros resultados mostraron un bajo porcentaje de vacunación dentro del tiempo ideal, siendo una ventana de oportunidad crucial perdida.

En nuestro medio, los servicios de vacunas de hospitales de tercer nivel cuentan con especialistas en inmunizaciones que funcionan como interconsultores y apoyo del equipo tratante. Durante el estudio, un tercio de los pacientes concurren al vacunatorio solo con solicitud de asesoramiento; futuros estudios podrían evaluar las causas relacionadas a la falta de indicación médica específica de las vacunas necesarias.

Existen estudios que demuestran que un factor positivamente asociado a la vacunación es la recomendación del profesional de la salud.²⁶⁻²⁸ La literatura internacional sugiere que la responsabilidad de la indicación de las inmunizaciones en HE debe ser compartida entre el generalista y el subespecialista.¹ En nuestro estudio se observó que una minoría de los pacientes fue derivada por el médico pediatra. Un estudio con población de riesgo halló resultados similares²³ y plantea la necesidad de definir el rol de los profesionales que se desempeñan en distintas áreas de acuerdo a la organización institucional.

Es de destacar que, dentro de las causas de no vacunación, los cuidadores refirieron en su mayoría que no habían recibido indicación médica. Sin embargo, este estudio no indagó el momento en el cual fue realizada la consulta.

La vacunación del calendario regular y antigripal estaba incompleta en un cuarto y un tercio de los pacientes respectivamente. Es probable que la falta de vacunación se deba a múltiples factores asociados, además coincide con las coberturas nacionales, donde para el 2020 ninguna vacuna del calendario nacional superó el 80 % en la población general.²⁹ Un factor adicional que puede haber influenciado en

la vacunación antigripal es que se trata de una vacuna estacional.

La confianza de los padres en las vacunas es un aspecto por considerar para la adherencia a la vacunación. La reticencia ha sido considerada un problema de salud pública mundial, responsable de la caída de las coberturas de vacunación y aparición de brotes.³⁰ En nuestro estudio, la administración de la ERV mostró puntajes elevados de confianza en las vacunas y en la indicación del pediatra de cabecera. Sin embargo, la mitad de los entrevistados refirió que le preocupaban los efectos adversos, información que debe ser tenida en cuenta en la consulta médica en caso de dudas por parte de los cuidadores.

Este estudio cuenta con debilidades. El muestreo fue realizado por conveniencia; es posible que no se hayan podido establecer asociaciones de riesgo, debido al tamaño de la muestra reducido, sin embargo, trabajos publicados anteriormente establecen asociaciones entre demora en la vacunación y baja educación parental, no ser el primer hijo, falta de seguro médico o bajo nivel socioeconómico.³¹⁻³³

Por otro lado, solo se incluyeron los padres que concurren al establecimiento de salud seleccionado y al servicio de vacunas; por lo que la población objetivo no está representada en su totalidad. Para reducir este sesgo de selección relacionado a nuestra población accesible, se incluyeron aquellos niños que concurren para cualquier vacuna.

La fortaleza del trabajo radica en la información recopilada sobre la situación actual de un grupo de huéspedes con riesgo incrementado de enfermedad invasora por BC y podría servir para exponer la necesidad de seguir mejorando estrategias de vacunación en esta población.

CONCLUSIONES

Un elevado porcentaje de los sujetos que concurren al vacunatorio no tenía esquema completo de vacunación para BC, tampoco para el calendario regular y antigripal.

La mayoría no había sido vacunada en forma oportuna y los esquemas de vacunación estaban demorados antes de la pandemia.

Una de las principales causas de no vacunación que manifestaron los cuidadores fue la falta de indicación médica. El nivel de confianza en la vacunación fue elevado. ■

Agradecimientos

Al equipo de enfermería del vacunatorio por la colaboración para la captación de pacientes.

Material suplementario disponible en:

https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2648_AO_DelPino_Anexo.pdf

REFERENCIAS

- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host [published correction appears in Clin Infect Dis. 2014 Jul 1;59(1):144]. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(3):309-18.
- Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [Acceso: 04 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://health.ri.gov/publications/guidelines/BestPracticeGuidelinesForImmunization.pdf>
- Bazán V, Castellano V, Lamy P, Nolte F, et al. Guías de Vacunación en Huéspedes Especiales. *Rev Hosp Niños (B. Aires)*. 2018; 60(268):96-110.
- Argentina. Dirección de Sida y ETS. Ministerio de Salud. Boletín sobre VIH, sida e ITS en la Argentina. Diciembre 2017;XX(34). [Acceso: 04 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-el-vih-sida-e-its-en-la-argentina-ndeg-34>
- Argentina. Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI). Ministerio de Salud. Vacunación en Huéspedes Especiales Lineamientos Técnicos actualización. Año 2014. [Acceso: 04 de mayo de 2021]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000499cnt-2014-04_lineamientos-huespedes-especiales.pdf
- Cohen C, Singh E, Wu HM, Martin S, et al. Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *AIDS*. 2010; 24(9):1351-60.
- Government of Canada. Meningococcal Vaccine: Canadian Immunization Guide. 2020. [Acceso: 04 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-13-meningococcal-vaccine.html>
- Mangtani P, Mulholland K, Madhi SA, Edmond K, et al. Haemophilus influenzae type b disease in HIV-infected children: a review of the disease epidemiology and effectiveness of Hib conjugate vaccines. *Vaccine*. 2010; 28(7):1677-83.
- Argentina. Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI). Ministerio de Salud. Vacuna conjugada contra meningococo. Lineamientos técnicos Manual del vacunador. Año 2017. [Acceso: 04 de mayo de 2021]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000927cnt-2017-04_lineamientos-meningo.pdf
- American Academy of Pediatrics. Haemophilus influenzae. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. Págs.373.
- Argentina. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCEI). Ministerio de Salud. Recomendaciones nacionales de vacunación Argentina. 2012. [Acceso: 04 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-nacionales-de-vacunacion-argentina-2012>
- Kirkineska L, Perifanis V, Vasiliadis T. Functional hyposplenism. *Hippokratia*. 2014; 18(1):7-11.
- Argentina. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI), Ministerio de Salud. Informe sobre el impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en las coberturas nacionales de vacunación de Argentina. Diciembre 2021. [Acceso: el 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/informe-sobre-el-impacto-de-la-pandemia-sars-cov-2-en-las-coberturas-nacionales-de>
- Méndez Castellano H, Méndez MC. Estratificación social y biología humana: método Graffar modificado. *Arch Venez Pueric Pediatr*. 1986; 49(3/4):93-104.
- Larson H, Jarrett C, Schulz WS, Chaudhuri M, et al. Measuring vaccine hesitancy: The development of a survey tool. *Vaccine*. 2015; 33(34):4165-75.
- Gentile A, Pacchiotti A, Giglio N, Nolte F, et al. Vaccine hesitancy in Argentina: Validation of WHO scale for parents. *Vaccine*. 2021; 39(33):4611-9.
- Decreto 297/2020. Aislamiento social preventivo y obligatorio. Boletín oficial de la República Argentina. Ciudad de Buenos Aires, 19 de marzo de 2020. [Acceso: el 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>
- Research Electronic Data Capture (REDCap). [Acceso: el 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.project-redcap.org/>
- Argentina. Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiNaCEI). Ministerio de Salud. Lineamientos técnicos y manual del vacunador. Huéspedes especiales: Estrategia de vacunación contra meningococo. 2020. [Acceso: el 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-10/huespedes-especiales-estrategia-de-vacunacion-contrameningococo-de-argentina.pdf>
- Pittet LF, Posfay-Barbe K. Vaccination of immune compromised children, an overview for physicians. *Eur J Pediatr*. 2021; 180(7):2035-47.
- Feldman AG, Curtis DJ, Moore SL, Kempe A. Under immunization of pediatric transplant recipients: a call to action for the pediatric community. *Pediatr Res*. 2020; 87(2):277-81.
- Martinelli M, Giugliano FP, Strisciuglio C, Urbonas V, et al. Vaccinations and immunization status in pediatric inflammatory bowel disease: a multicenter study from the Pediatric IBD Porto Group of the ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 26(9):1407-14.
- Giannattasio A, Squeglia V, Lo Vecchio A, Russo MT, et al. Pneumococcal and influenza vaccination rates and their determinants in children with chronic medical conditions. *Ital J Pediatr*. 2010; 36:28.
- Bengtson L, Marshall GS, Buikema AR, Koep E, et al. 2726. Meningococcal Vaccination Among Patients Newly Diagnosed at High-Risk for Meningococcal Disease in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6(Suppl 2):S959-60.
- Argentina. Dirección de control de enfermedades inmunoprevenibles. (DICEI). Ministerio de Salud. Vacunación contra neumococo. Lineamientos técnicos y manual del vacunador 2018. [Acceso: el 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/recomendaciones-manuales-y-lineamientos>
- Davis MM, McMahon SR, Santoli JM, Schwartz B, Clark SJ. A national survey of physician practices regarding influenza vaccine. *J Gen Intern Med*. 2002; 17(9):670-6.

27. De Marco G, Ummarino D, Giannetti E, Magurno T, Guarino A. Impact of mass communication in the implementation of influenza vaccination for infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; 159(6):596.
28. Evans MR, Watson PA. Why do older people not get immunised against influenza? A community survey. *Vaccine.* 2003; 21(19-20):2421-7.
29. Gentile Á, Degiuseppe JI, Juárez MV, Lución MF. 1° Informe especial del observatorio de la infancia y adolescencia SAP-UNICEF. Coberturas de vacunación un desafío para el pediatra. [Acceso: el 21 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_informe-observatorio-02-22_1645390492.pdf
30. MacDonald N, SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine.* 2015; 33(34):4161-4.
31. Dombowski KJ, Lantz PM, Freed GL. The need for surveillance of delay in age-appropriate immunization. *Am J Prev Med.* 2002; 23(1):36-42.
32. Dombkowski KJ, Lantz PM, Freed GL. Risk factors for delay in age-appropriate vaccination. *Public Health Rep.* 2004; 119(2):144-55.
33. Dayan G, Shaw K, Baughman A, Orellana L, et al. Assessment of Delay in Age-appropriate Vaccination Using Survival Analysis. *Am J Epidemiol.* 2006; 163(6):561-70.

Vaccination status in patients at risk for invasive disease with encapsulated bacteria at a children's hospital in the City of Buenos Aires

Mariela del Pino^a , Vanesa E. Castellano^a , Anabella C. Pacchiotti^a ,
Patricia Lamy^a , Virginia Bazán^a , Sofía Diana Menéndez^a , Ángela Gentile^a 

ABSTRACT

Introduction. The Ministry of Health has established specific vaccines for people at high risk for invasive infections with encapsulated bacteria (EB). There is currently no information about compliance with the vaccination schedule.

Our objective was to assess EB vaccination status in subjects ≤ 18 years with risk factors.

Population and methods. Observational, analytical study with a survey to parents of subjects aged ≤ 18 years with HIV, asplenia and/or complement deficiency attending a vaccination center at a children's hospital between October 2020 and September 2021. Sociodemographic and clinical data were collected. Their vaccination status for the EB pneumococcus, meningococcus, and *Haemophilus influenzae* type b (Hib), their regular vaccination and flu vaccination schedules were assessed. The vaccine hesitancy scale (VHS) was administered: range 10–50. The association between the study variables and EB vaccination was analyzed using logistic regression (OR, 95% CI). The REDCap® database and the STATA® v.14 software were used.

Results. A total of 104 subjects participated; mean age: 9.9 years (SD: 4.4). Asplenia: 91.3%, HIV: 7.6%, and complement deficiency: 0.9%. Socioeconomic level: relative poverty: 38.4%, followed by middle class: 37.5%.

Complete vaccination status: meningococcal vaccine 45%, pneumococcal vaccine: 42%, Hib: 97%. The regular vaccination and flu vaccination schedules were up-to-date in 77.9% and 61.5% of cases, respectively. Mean VHS score: 41.9 (SD: 3.2). No significant associations were observed between variables and EB vaccination status.

Conclusions. A high percentage of subjects had not completed neither their EB vaccination nor their regular or their flu vaccination schedules. Caregivers' confidence in vaccines was high.

Key words: HIV, spleen diseases, inherited complement deficiency, vaccination, confidence.

Clinical trial registration: PRIISA.BA No. 860/2020.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02648.eng>

To cite: del Pino M, Castellano VE, Pacchiotti AC, Lamy P, et al. Vaccination status in patients at risk for invasive disease with encapsulated bacteria at a children's hospital in the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202648.

^a Division for the Promotion and Protection of Health, Epidemiology Area, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Mariela del Pino: marieladelpinoferloni@gmail.com

Funding: This study was conducted in the setting of an individual research grant awarded in 2020 by the Sociedad Argentina de Pediatría to Mariela del Pino, M.D.

Conflict of interest: None.

Received: 3-14-2022

Accepted: 5-21-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial - Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Special hosts are a heterogeneous group of patients with a high susceptibility to develop infections and a higher morbidity and mortality than the general population. A personalized and timely vaccination is crucial in these individuals, including vaccines outside the national vaccination schedule, different vaccination times, secondary boosters, and, sometimes, a measurement of post-vaccination response.³

Within the group of special hosts, three entities account for a higher risk for invasive disease with encapsulated bacteria (EB): human immunodeficiency virus (HIV) infection, asplenia, and complement deficiency.^{3–12}

In Argentina, between 1300 and 1500 children per year are exposed to HIV, and the perinatal transmission rate remains at 5%.⁴ In relation to asplenia and complement deficiency, there are no data on their prevalence in our setting.

In HIV patients, the rate of *Streptococcus pneumoniae* (Sp) infections is estimated to be 30 to 100 times higher than in the general population.⁵ For invasive *Neisseria meningitidis* (Nm) disease, there is a 60-fold increased risk⁶ in untreated patients, especially in children with congenital infection.⁷ For *Haemophilus influenzae* type b (Hib), the risk is 6 times higher.⁸

In relation to complement deficiency, specific deficiencies are considered a risk for invasive Hib and Nm disease, the latter includes even recurrent disease.^{9,10}

In relation to asplenia, Sp, Hib, and Nm are the leading cause of fulminant sepsis after a splenectomy, with an incidence of 0.23–0.42% per year and a mortality rate of more than 50%.^{11,12}

In 2014, the Ministry of Health implemented the national vaccination program for special hosts, which includes specific vaccines based on pathology;⁵ to date, there is no information about adherence to this strategy. In addition, the COVID-19 pandemic caused a drop in vaccination coverage in our country¹³ and may have had a negative impact on this group's vaccination.

The objective of this study was to assess the EB vaccination status in individuals ≤ 18 years who had a diagnosis of HIV, asplenia and/or complement deficiency.

POPULATION AND METHODS

This was an observational, cross-sectional, analytical study.

A survey was administered to the parents or caregivers of subjects ≤ 18 years of age with a

diagnosis of HIV, asplenia and/or complement deficiency, who attended the vaccination center of Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez between October 2020 and September 2021. Subjects who did not have a vaccination card at the time of the interview were excluded.

The following sociodemographic data were collected: age, sex, place of residence, and socioeconomic level as per Graffar's modified method;¹⁴ clinical data: date and diagnosis of HIV, complement deficiency, and anatomical asplenia (congenital or surgical) or functional asplenia (impaired spleen function associated with hemoglobinopathies, idiopathic thrombocytopenia, collagen diseases, chronic inflammatory bowel disease, dermatitis herpetiformis, intestinal lymphangiectasia, chronic hepatitis, biliary cirrhosis, portal hypertension, hematopoietic stem cell transplantation, solid organ transplantation, high-dose steroids, amyloidosis).³

The EB vaccination status was assessed based on the following definitions:

- **Complete vaccination:** complete Sp, Hib, and Nm vaccines at the time of the interview after vaccination.⁵
- **Reasons for non-vaccination:** institutional, personal, clinical and/or COVID-19-pandemic.
- **Time between diagnosis and vaccination:** based on vaccine, age, and condition.^{3,5}
- **Timely vaccination:** vaccine given within 30 days of the corresponding date (*Supplementary material 1: Data collection record*).

In relation to the visit, the following variables were investigated: referring professional (subspecialist or pediatrician), reason for the visit, request for consultation with the vaccination center medical team, and compliance with the regular vaccination schedule and flu vaccination schedule.

Finally, caregivers' confidence in vaccines was measured by means of a vaccine hesitancy scale (VHS), validated in our setting.^{15,16}

The sample size was estimated based on the accessible population of 140 subjects in the study period, with a hypothetical frequency of 50% (± 5) not having completed their EC vaccination and a 95% confidence level. A minimum of 103 subjects were required.

The sample was selected by convenience in the presence of investigators.

A descriptive analysis was performed. For quantitative variables, the mean and standard deviation (SD) and/or the median with interquartile

range (IQR) were described according to data distribution; for categorical variables, percentages were described with their corresponding 95% confidence intervals (CIs).

The confidence scale was used to assess the percentage of response to each item according to the degree of agreement. Then, a numerical value was assigned to each item, from 1 to 5 (1: strongly disagree, 2: disagree, 3: neither agree nor disagree, 4: agree, and 5: strongly agree) and the values were summed into an overall score (mean and SD), where the higher score correlated to a higher confidence in vaccines, so negative questions were scored inversely (items 5 and 6). Scoring range: 50 (maximum) to 10 (minimum).

In order to establish whether there was an association between sociodemographic variables, vaccination variables (regular and flu vaccination schedules) and the VHS score and special hosts having a complete vaccination status, the odds ratio (OR) and its respective 95% CI was calculated.

The time, in months, of total delay and adjusted for the pandemic was described considering the date of announcement of the preventive and mandatory social isolation policy in Argentina.¹⁷ If vaccination occurred after March 20th, 2020, the delay due to the pandemic was estimated from the difference between the vaccination date and the date the preventive and mandatory social isolation policy was implemented.

Using a Kaplan-Meier analysis, the delays for each vaccine were plotted and stratified according to the vaccination status of the regular and seasonal flu vaccination schedules.

The REDCap® 18 database and the STATA® v.14 software were used.

Ethical considerations

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

TABLE 1. Sociodemographic and clinical characteristics of subjects (N = 104)

Sociodemographic and clinical variables		N	%
Age (years)	Mean and SD	9.9 (4.4)	
Sex	Female	56	53.8
	Male	48	46.2
Place of residence	CABA	30	28.8
	Greater Buenos Aires	66	63.5
	Provinces	8	7.7
Socioeconomic status	High (4–6)	7	6.7
	Middle-high (7–9)	14	13.4
	Middle (10–12)	39	37.5
	Relative poverty (13–16)	40	38.4
	Critical poverty (17–20)	4	3.8
Diagnosis	Asplenia	95	91.3
	Anatomical:	16	16.8
	Congenital	1	
	Splenectomy	13	
	Planning surgery	2	
	Functional*	79	83.2
	HIV	8	7.7
	Complement deficiency	1	0.9

*Hemoglobinopathies (N = 17), idiopathic thrombocytopenia (N = 10), solid organ transplantation (N = 6), high-dose steroids (N = 39), chronic hepatitis (N = 11), portal hypertension (N = 5), hematopoietic stem cell transplantation (N = 6), collagen diseases (N = 29), congenital immune deficiencies (N = 3).

Socioeconomic status: classification according to the social characteristics of the family, the father's occupation, the level of education, the sources of family income, housing comfort, and the characteristics of the area where the family lives.

SD: standard deviation.

RESULTS

A total of 120 special hosts attended the vaccination center; 104 met the inclusion criteria and agreed to participate. The survey was administered to 92 mothers (88.5%), 10 fathers (9.6%), and 2 caregivers (1.9%). *Table 1* describes the sociodemographic and clinical characteristics of subjects.

It was observed that 76.9% (95% CI: 68.1–84.2) of subjects had not received all EB vaccines. The main reasons for non-vaccination mentioned by survey respondents were lack of medical indication: 75% (95% CI: 66–82.6), fear of getting COVID-19: 8% (95% CI: 3.6–14), lack of contact with the subspecialist due to the pandemic: 6.8% (95% CI: 3–12.8), delay in relation to other appointments: 4% (95% CI: 1.2–9), temporal vaccine shortage: 3.8% (95% CI: 0.7–7.6).

Table 2 describes EB vaccination status stratified by vaccine and by total delay, delay due to the pandemic, and delay adjusted for the pandemic.

Figure 1 shows vaccination delays in relation to Nm and Sp vaccines. The *Supplementary material* shows delays compared to the regular vaccination schedule and compliance with the corresponding seasonal flu vaccine.

The reasons for attending the vaccination center were administration of the flu vaccine in 54% of cases (95% CI: 41.3–60.4), followed by EB vaccination in 48% (95% CI: 37.6–56.7), and

a vaccine from the regular vaccination schedule in 29% (95% CI: 20.7–38.1). In addition, 29.8% of subjects (95% CI: 21.6–39.1) attended with the medical prescription to get advice from the vaccination center team.

The referral to the vaccination center was made by a subspecialist in 75% of cases (95% CI: 66–82.6) and by the pediatrician in 19.2% (95% CI: 12.5–27.6); 5.8% (95% CI: 2.3–11.6) consulted on their own.

In relation to the status of the regular vaccination and flu vaccination schedules, 77.9% (95% CI: 69.1–85) and 61.5% (95% CI: 51.9–70.5) were complete, respectively.

The mean VHS score was 41.9 points (SD: 3.2). *Figure 2* describes the percentage of response to each item. In relation to the degree of agreement, 100% (95% CI: 97.2–100) and 99% (95% CI: 95.4–100) of survey respondents believed that vaccines were important and effective for their children (items 1 and 2), respectively, and 96% (95% CI: 90.9–98.7), that they were good for the community (item 3). Also, 100% (95% CI: 97.2–100) agreed with following their pediatrician's indications (item 8). It was observed that 53.4% of parents (95% CI: 43.2–62.3) feared adverse events (item 9), and 16.3% (95% CI: 10.1–24.3) believed that new vaccines carried more risks than older ones (item 5).

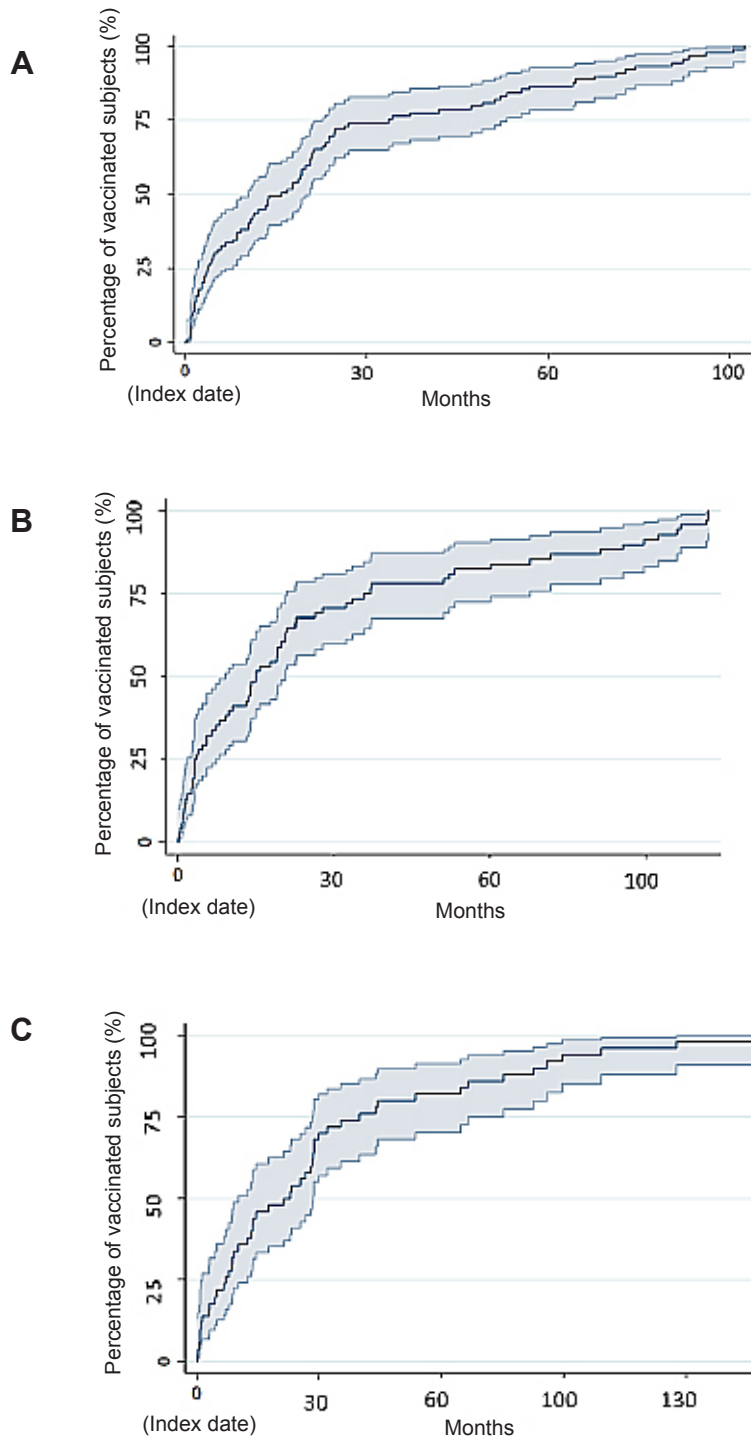
No associations were observed between sociodemographic variables, vaccination variables

TABLE 2. EB vaccination status (N = 104)

Vaccine	Meningococcal ACWY conjugate vaccine	13-valent pneumococcal conjugate vaccine	PPSV23	Hib
Complete % (95% CI)	45.2 (35.8–54.8)	42.3 (33.1–5)	42.3 (33.1–5)	97.1 (92.4–99.3)
Time* until vaccination (months)				
Mean (SD)	22.5 (27.6)	19.4 (31)	27.7 (35)	1.3 (8.04)
Median (IQR)	12 (1.7–26.9)	3.5 (0–22.6)	14.7 (0.7–33.2)	0
Delay* due to the pandemic				
Mean (SD)	5.7 (6.7)	4.7 (6.3)	3.8 (5.6)	0.3 (2.2)
Median (IQR)	1 (0–13)	0 (0–12)	0 (0–8)	0
Delay* adjusted for the pandemic				
Mean (SD)	16.8 (20.9)	14.7 (24.6)	23.9 (29.4)	0.97 (5.8)
Median (IQR)	11 (1.7–13.9)	3.5 (0–10.6)	14.7 (0–25.2)	0
Timely % (95%CI)	20 (13.3–28.7)	36.5 (27.7–46.1)	26.7 (19–36)	91.3 (84.7–95)

*: time is described in months, SD: standard deviation, IQR: interquartile range, CI: confidence interval, PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, Hib: *Haemophilus influenzae* type b.

FIGURE 1. *Kaplan-Meier curves, proportion of subjects with delayed vaccination for Nm and Sp based on time. The X axis indicates the time in months, starting at the index date (date on which the subject should have received the vaccine). The Y axis shows the proportion of vaccinated subjects. The shaded area corresponds to the 95% CI. A: meningococcal ACWY conjugate vaccine; B: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; C: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.*



(status of regular and flu vaccination schedules) and score of vaccine confidence and having received all EB vaccines.

DISCUSSION

Our study assessed the vaccination status of children and adolescents at risk for invasive diseases with EB in a specialized vaccination center at a tertiary care children's hospital. Most were patients with asplenia.

The vaccination program for special hosts is a public health strategy developed by the Division for the Control of Vaccine-Preventable Diseases to promote an adequate protection against diseases of high morbidity and mortality in this group.¹⁹

This population has been increasing year after year, in part due to new therapies and the increase in patient survival.²⁰ The quality of life has also improved; chronically ill children are able to attend school, travel, and be active in their community. Vaccination should be a priority; however, immunocompromised patients are often not properly vaccinated.^{21–23}

Our study found a high percentage of incomplete EB vaccination schedules. As it was

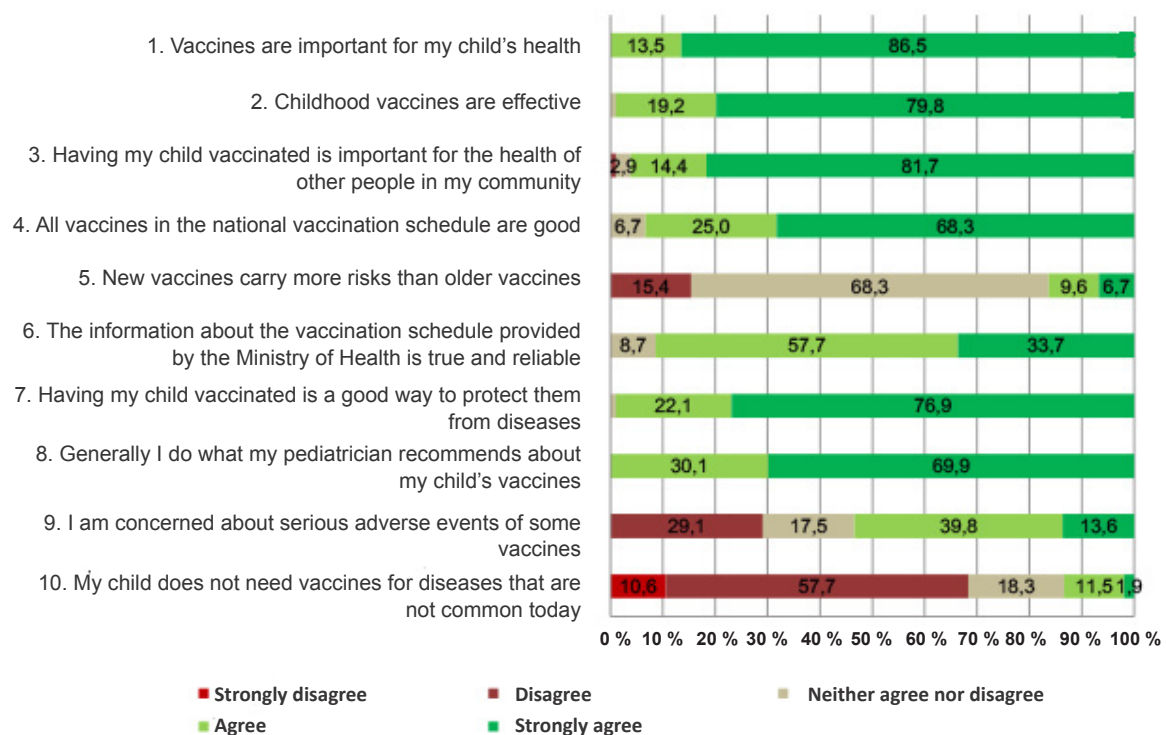
performed during the COVID-19 pandemic, this situation was taken into account when assessing the results. It is worth noting that the study sample showed delays and non-compliance with the vaccination schedules before the pandemic, with a higher impact on the Nm and Sp vaccination schedules. A study in another country about the meningococcal conjugate vaccine showed similar results, and even a longer delay.²⁴

Special hosts should receive additional doses to those established in the national schedule for Nm and Sp,⁵ which may have influenced the results of incomplete schedules.²⁵ In addition, as of 2 years of age, children should complete the pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) schedule, a stage during which children usually do not attend vaccination centers, except for the flu vaccine.

In contrast, the Hib vaccination schedule was complete in most cases. The Hib vaccine has been part of the regular vaccination schedule for more than 20 years and does not require boosters in immunocompromised patients, except in the case of hematopoietic stem cell transplantation.

An assessment on timely vaccination has also been conducted, and our results showed

FIGURE 2. Percentage of response to the World Health Organization's vaccine hesitancy scale



a low percentage of vaccination within the ideal timeframe, turning it into a missed critical window of opportunity.

In our setting, the vaccination services offered at tertiary care hospitals have immunization specialists who act as advisors and provide support to the treating team. During the study, one third of patients attended the vaccination center only to request for advice; future studies should assess the reasons related to the lack of specific medical indication regarding necessary vaccines.

Studies have shown that a positive factor associated with vaccination is the recommendation by the health care provider.^{26–28} The international literature suggests that the responsibility for vaccine indication in special hosts should be shared between the general practitioner and the subspecialist.¹ In our study, a minority of patients were referred by the pediatrician. A study carried out in a population at risk found similar results²³ and raised the need to define the role of health care providers working in different areas according to the institutional organization.

It is worth noting that, among the reasons for non-vaccination, most caregivers reported that they had not received any medical indication. However, this study did not inquire into the time at which the consultation was made.

Regular and flu vaccination schedules were incomplete in one quarter and one third of the patients, respectively. Most likely, the lack of vaccination is due to multiple associated factors, and it is also consistent with national coverage rates: by 2020, no vaccine in the national schedule exceeded 80% in the general population.²⁹ An additional factor that may have influenced flu vaccination is that it is a seasonal vaccine.

Parents' confidence in vaccines is an aspect to be taken into consideration for vaccination adherence. Hesitancy has been considered a global public health problem, responsible for the drop in vaccination coverage and the emergence of outbreaks.³⁰ In our study, the administration of the VHS showed high scores for confidence in vaccines and in the indication by the primary care pediatrician. However, half of the survey respondents reported that they were concerned about adverse events, information that should be taken into account in the medical consultation in case of caregiver's doubts on the part of caregivers.

This study has weaknesses. The sample was

selected by convenience; it is possible that risk associations could not be established due to the small sample size; however, previously published studies observed associations between a delay in vaccination and a low parental education level, the fact that it was not their first child, a lack of health insurance or a low socioeconomic level.^{31–33}

In addition, only the parents who attended the selected health facility and the vaccination center were included; therefore, the target population is not represented in its entirety. To reduce such selection bias related to our accessible population, we included those children who attended to receive any vaccine.

The strength of this study lies in the information collected on the current situation of a group of hosts at a higher risk for invasive disease with EB, which may serve to expose the need for further improvement of vaccination strategies in this population.

CONCLUSIONS

A high percentage of the subjects who attended the vaccination center had not completed neither their EB vaccination nor their regular or flu vaccination schedules.

Most of them had not been vaccinated in a timely manner, and vaccination schedules were already delayed before the pandemic.

One of the main reasons of non-vaccination reported by caregivers was lack of medical indication. The level of confidence in vaccination was high. ■

Acknowledgments

We would like to thank the nurses from the vaccination center for their help in the patients enrollment.

Supplementary material available at:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2648_AO_DelPino_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 1;59(1):144]. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(3):309-18.
2. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [Accessed on: May 4th, 2021]. Available at: <https://health.rh.gov/publications/guidelines/BestPracticeGuidelinesForImmunization.pdf>
3. Bazán V, Castellano V, Lamy P, Nolte F, et al. Guías de

- Vacunación en Huéspedes Especiales. *Rev Hosp Niños (B. Aires)*. 2018; 60(268):96-110.
4. Argentina. Dirección de Sida y ETS. Ministerio de Salud. Boletín sobre VIH, sida e ITS en la Argentina. Diciembre 2017;XX(34). [Accessed on: May 4th, 2021]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-el-vih-sida-e-its-en-la-argentina-ndeg-34>
 5. Argentina. Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI). Ministerio de Salud. Vacunación en Huéspedes Especiales Lineamientos Técnicos actualización. Año 2014. [Accessed on: May 4th, 2021]. Available at: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000499cnt-2014-04_lineamientos-huespedes-especiales.pdf
 6. Cohen C, Singh E, Wu HM, Martin S, et al. Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *AIDS*. 2010; 24(9):1351-60.
 7. Government of Canada. Meningococcal Vaccine: Canadian Immunization Guide. 2020. [Accessed on: May 4th, 2021]. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-13-meningococcal-vaccine.html>
 8. Mangtani P, Mulholland K, Madhi SA, Edmond K, et al. *Haemophilus influenzae* type b disease in HIV-infected children: a review of the disease epidemiology and effectiveness of Hib conjugate vaccines. *Vaccine*. 2010; 28(7):1677-83.
 9. Argentina. Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI). Ministerio de Salud. Vacuna conjugada contra meningococo. Lineamientos técnicos Manual del vacunador. Año 2017. [Accessed on: May 4th, 2021]. Available at: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000927cnt-2017-04_lineamientos-meningo.pdf
 10. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae*. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. Pages 373.
 11. Argentina. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCEI). Ministerio de Salud. Recomendaciones nacionales de vacunación Argentina. 2012. [Accessed on: May 4th, 2021]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-nacionales-de-vacunacion-argentina-2012>
 12. Kirkineska L, Perifanis V, Vasiliadis T. Functional hyposplenism. *Hippokratia*. 2014; 18(1):7-11.
 13. Argentina. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI). Ministerio de Salud. Informe sobre el impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en las coberturas nacionales de vacunación de Argentina. Diciembre 2021. [Accessed on: April 21st, 2022]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/informe-sobre-el-impacto-de-la-pandemia-sars-cov-2-en-las-coberturas-nacionales-de>
 14. Méndez Castellano H, Méndez MC. Estratificación social y biología humana: método Graffar modificado. *Arch Venez Pueric Pediatr*. 1986; 49(3/4):93-104.
 15. Larson H, Jarrett C, Schulz WS, Chaudhuri M, et al. Measuring vaccine hesitancy: The development of a survey tool. *Vaccine*. 2015; 33(34):4165-75.
 16. Gentile A, Pacchiotti A, Giglio N, Nolte F, et al. Vaccine hesitancy in Argentina: Validation of WHO scale for parents. *Vaccine*. 2021; 39(33):4611-9.
 17. Decreto 297/2020. Aislamiento social preventivo y obligatorio. Boletín oficial de la República Argentina. Ciudad de Buenos Aires, 19 de marzo de 2020. [Accessed on: April 21st, 2022]. Available at: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>
 18. Research Electronic Data Capture (REDCap). [Accessed on: April 21st, 2022]. Available at: <https://www.project-redcap.org/>
 19. Argentina. Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiNaCEI). Ministerio de Salud. Lineamientos técnicos y manual del vacunador. Huéspedes especiales: Estrategia de vacunación contra meningococo. 2020. [Accessed on: April 21st, 2022]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-10/huespedes-especiales-estrategia-de-vacunacion-contra-meningococo-de-argentina.pdf>
 20. Pittet LF, Posfay-Barbe K. Vaccination of immune compromised children, an overview for physicians. *Eur J Pediatr*. 2021; 180(7):2035-47.
 21. Feldman AG, Curtis DJ, Moore SL, Kempe A. Under immunization of pediatric transplant recipients: a call to action for the pediatric community. *Pediatr Res*. 2020; 87(2):277-81.
 22. Martinelli M, Giugliano FP, Strisciuglio C, Urbonas V, et al. Vaccinations and immunization status in pediatric inflammatory bowel disease: a multicenter study from the Pediatric IBD Porto Group of the ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 26(9):1407-14.
 23. Giannattasio A, Squeglia V, Lo Vecchio A, Russo MT, et al. Pneumococcal and influenza vaccination rates and their determinants in children with chronic medical conditions. *Ital J Pediatr*. 2010; 36:28.
 24. Bengtson L, Marshall GS, Buikema AR, Koep E, et al. 2726. Meningococcal Vaccination Among Patients Newly Diagnosed at High-Risk for Meningococcal Disease in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6(Suppl 2):S959-60.
 25. Argentina. Dirección de control de enfermedades inmunoprevenibles. (DICEI). Ministerio de Salud. Vacunación contra neumococo. Lineamientos técnicos y manual del vacunador 2018. [Accessed on: April 21st, 2022]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/recomendaciones-manuales-y-lineamientos>
 26. Davis MM, McMahon SR, Santoli JM, Schwartz B, Clark SJ. A national survey of physician practices regarding influenza vaccine. *J Gen Intern Med*. 2002; 17(9):670-6.
 27. De Marco G, Ummano D, Giannetti E, Magurno T, Guarino A. Impact of mass communication in the implementation of influenza vaccination for infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159(6):596.
 28. Evans MR, Watson PA. Why do older people not get immunised against influenza? A community survey. *Vaccine*. 2003; 21(19-20):2421-7.
 29. Gentile Á, Degiuseppe JI, Juárez MV, Lución MF. 1° Informe especial del observatorio de la infancia y adolescencia SAP-UNICEF. Coberturas de vacunación un desafío para el pediatra. [Accessed on: April 21st, 2022]. Available at:

- https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_informe-observatorio-02-22_1645390492.pdf
30. MacDonald N, SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015; 33(34):4161-4.
31. Dombowski KJ, Lantz PM, Freed GL. The need for surveillance of delay in age-appropriate immunization. *Am J Prev Med*. 2002; 23(1):36-42.
32. Dombkowski KJ, Lantz PM, Freed GL. Risk factors for delay in age-appropriate vaccination. *Public Health Rep*. 2004; 119(2):144-55.
33. Dayan G, Shaw K, Baughman A, Orellana L, et al. Assessment of Delay in Age-appropriate Vaccination Using Survival Analysis. *Am J Epidemiol*. 2006; 163(6):561-70.

Utilización de medicamentos *off-label* y *unlicensed* en una unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital de alta complejidad español. Estudio descriptivo

María T. Camacho Arroyo^a , Ana B. Rivas Paterna^{b,c} , Alfonso Meneses Monroy^c ,
Lourdes Cabrera García^{d,e} , Patricia Blázquez González^a , Noelia Mancebo Salas^a ,
Leyre Rodríguez Leal^a , Emilio Vargas Castrillón^{d,e} 

RESUMEN

Introducción. En las unidades de cuidados intensivos pediátricos, se utiliza gran cantidad de medicamentos, muchos prescritos fuera de las condiciones establecidas en su ficha técnica (prescripciones *off-label* y *unlicensed*). El objetivo de este estudio fue describir el uso de medicamentos y estimar la prevalencia de fármacos *off-label* y *unlicensed* en una unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital de tercer nivel español.

Población y métodos. Estudio transversal, observacional, de una cohorte de niños ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. El estudio se llevó a cabo en 2017. Se revisó cada fármaco prescrito, sus condiciones de uso y administración. Además, se analizaron las fichas técnicas de los fármacos implicados con la finalidad de identificar si el uso de los medicamentos se realizaba según sus condiciones de autorización, o bien se hacía fuera de prospecto (*off-label*) o como *unlicensed*.

Resultados. La muestra fue de 97 pacientes. El 74,2 % (n = 72) de los pacientes recibieron algún fármaco *off-label* o *unlicensed*. El 23,8 % (n = 243) de las prescripciones fueron *off-label* y el 8,7 % (n = 89), *unlicensed*. El subanálisis realizado por grupos de edad mostró que el grupo de edad que recibió mayor número de prescripciones totales (n = 611) y el mayor porcentaje de fármacos prescritos en condiciones *off-label* y/o *unlicensed* (38,4 %) fue el de menores de 2 años.

Conclusiones. La prescripción de fármacos *off-label* y/o *unlicensed* es una práctica habitual en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Este estudio permite documentar la complejidad de la terapéutica en niños.

Palabras clave: unidades de cuidado intensivo pediátrico, uso fuera de lo indicado, niño, prescripciones.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02550>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02550.eng>

Cómo citar: Camacho Arroyo MT, Rivas Paterna AB, Meneses Monroy A, Cabrera García L, et al. Utilización de medicamentos *off-label* y *unlicensed* en una unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital de alta complejidad español. Estudio descriptivo. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202102550.

^a Escuela Universitaria de Enfermería Cruz Roja Madrid, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España; ^b Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España; ^c Departamento de Enfermería; Facultad Enfermería, Fisioterapia y Podología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España; ^d Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España; ^e Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Correspondencia para María T. Camacho Arroyo: tcamachorroyo@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 27-12-2021

Aceptado: 26-5-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La población pediátrica tiene una serie de características fisiológicas y de desarrollo muy diferentes a las de los adultos. Se trata de un grupo heterogéneo, cuya farmacocinética y farmacodinamia es cambiante en función del tramo de edad en el que nos encontremos.^{1,2} Mientras que en la población adulta se emplean generalmente medicamentos con eficacia y seguridad probadas en ensayos clínicos, los profesionales sanitarios de las áreas pediátricas se ven obligados a manejar fármacos sin que hayan sido evaluados específicamente en menores, ajustándolos según el peso y/o la superficie corporal.³ La población pediátrica no cuenta con los mismos datos, debido a una serie de conocidos obstáculos que limitan las investigaciones clínicas para evaluar el uso de los fármacos en esta población^{4,5} (el escaso interés comercial de las farmacéuticas en este grupo de edad y las dificultades éticas y metodológicas que conlleva la investigación en este colectivo).⁶ Por ello, muchos fármacos no han sido estudiados específicamente en niños y tienen un limitado nivel de evidencia.^{6,7} La falta de datos sobre niños en las fichas técnicas (FT) obliga a la prescripción de fármacos en condiciones distintas a las especificadas en estas,⁸ práctica que conlleva riesgos⁹ como el aumento en la incidencia y gravedad de las reacciones adversas advertido por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).¹⁰

La FT reúne la información científicamente probada de los medicamentos orientada a los profesionales sanitarios.¹¹ Cuando los fármacos se utilizan fuera del marco definido en esta, se lo denomina uso *off-label* (OL).¹² Entre los motivos más utilizados para clasificar una prescripción como OL, están¹³ las prescripciones realizadas en diferente indicación, rango de edad, posología y/o vía de administración a las reflejadas en el documento de autorización del fármaco.

Otra situación de uso especial de fármacos motivada por la falta de desarrollo de fármacos pediátricos es la identificada internacionalmente como *unlicensed* (UL), término (amplio, heterogéneo y a veces ambiguo) bajo el cual los diferentes autores¹²⁻¹⁶ clasifican los medicamentos extranjeros, aquellos que deben ser manipulados (machacar, disolver en agua, concentrar o diluir más de lo autorizado en FT) para su administración y las fórmulas magistrales.

Aunque actualmente existe una extensa relación de medicamentos eficaces, seguros y

rentables recogidos por la lista de medicamentos esenciales para niños¹⁷ de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y un esfuerzo por los entes regulatorios para aumentar la investigación en esta población, se siguen prescribiendo fármacos fuera de las condiciones establecidas en su ficha técnica.¹⁸

Centrándonos en el ámbito de los cuidados intensivos pediátricos (UCIP), donde existe una amplia exposición del paciente a fármacos, muchos de ellos son OL y UL^{6,19} a pesar del incremento de las iniciativas adoptadas en todo el mundo para mejorar esta práctica.²⁰ Por tanto, el objetivo del presente estudio fue describir el uso de medicamentos en una UCIP y estimar la prevalencia de fármacos OL y UL en ella.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, observacional, con recogida retrospectiva de datos, en la UCIP del Hospital 12 de Octubre de Madrid (España) en el año 2017. La unidad constaba de 16 camas y la historia clínica de los pacientes estaba formada por registros electrónicos (prescripción médica) y en papel (registros de enfermería).

Se incluyeron las historias clínicas de los pacientes de 1 mes a 14 años ingresados en la UCIP desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2016, independientemente del tipo de procedencia y/o patología que presentaban. Se excluyeron los registros que no estaban completos.

El tamaño muestral se calculó teniendo en cuenta la proporción de pacientes pediátricos ingresados en cuidados intensivos que reciben al menos una prescripción fuera de prospecto descrito por la literatura revisada⁶ (89 %); se definió un error alfa del 5 %, una precisión de ± 7 % y unas posibles pérdidas del 30 % (GRANMO V7.12 abril 2012). Se obtuvo un total 110 pacientes.

Las historias clínicas analizadas en este estudio fueron seleccionadas al azar entre todos los ingresos de la UCIP realizados durante el período de estudio. De las historias clínicas, se obtuvieron las siguientes variables: edad, sexo, peso, motivo de ingreso, duración de la internación, nombre del fármaco prescrito por principio activo, código ATC²¹ (*Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System*), indicación, edad de la indicación específica, posología (dosis e intervalo) y vía de administración para cada prescripción.

Para el estudio, se recogieron y analizaron los datos desde el día del ingreso hasta el día del alta de cada paciente. Se consideró una nueva prescripción cuando se modificaba el fármaco, vía de administración, forma farmacéutica y/o se variaba la posología de cada principio activo.

Además, se revisó la información disponible en la FT publicada en el Centro de Información online de Medicamentos (CIMA)²² de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para cada uno de los medicamentos prescritos. Según la información contenida en esta, las prescripciones se clasificaron como prescripciones realizadas bajo ficha técnica (ON), prescripciones *off-label* (OL)¹³ (prescripciones realizadas en diferente indicación, posología, rango de edad y/o vía de administración a las reflejadas en el documento oficial de autorización del fármaco) y prescripciones *unlicensed* (UL) (fármacos no autorizados en España, fórmulas magistrales y fármacos que requerían ser manipulados para su administración).

Análisis estadístico

Se efectuó un análisis descriptivo; así, las variables cualitativas se presentan con frecuencia absoluta y relativa en porcentaje. La normalidad de las variables cuantitativas fue estudiada mediante la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov, pudiendo constatar que no se adaptaban a la distribución normal (p -valor < 0,05) por lo que la tendencia central de estas variables se expresó mediante la mediana y la dispersión, mediante el rango intercuartílico (RIC).

Para el análisis estadístico, se utilizó el *software* informático estadístico SPSS® versión 20.0 (SPSS Science, Chicago, Illinois, USA).

Consideraciones éticas

El acceso a los datos se realizó conforme a los protocolos establecidos en el hospital y tras el consentimiento y aprobación de la Comisión de Investigación y del Comité de Ética del centro (Número de registro: TP17/0058).

TABLA 1. Características de los pacientes (n = 97)

	Número de pacientes (%)	IC95%	Mediana y RIC
Edad			20,0 (65,0)
≤2 años	58 (59,8)	49,5-70,1	
2-4 años	8 (8,2)	3,1-14,4	
4-6 años	8 (8,2)	3,1-14,4	
6-8 años	5 (5,2)	1,0-10,3	
8-10 años	3 (3,1)	0,0-7,2	
10-12 años	4 (4,1)	1,0-8,2	
12-14 años	11 (11,3)	4,2-18,6	
Sexo			
Varón	52 (53,6)	43,3-63,9	
Mujer	45 (46,4)	36,1-56,7	
Tipo de paciente			
Médico	63 (64,9)	55,7-75,3	
Quirúrgico	34 (35,1)	24,7-44,3	
Peso (kg)			10,4 (17,5)
Días de ingreso			2,0 (3,5)
Sistema anatómico y problema de salud asociado al ingreso de los pacientes			
Cirugías reconstructivas/varias	34 (35,1)	3,1-85,8	
Sistema cardiovascular	20 (20,6)	0,0-44,5	
Sistema respiratorio	12 (12,4)	1,0-28,8	
Sistema nervioso	11 (11,3)	0,0-32,0	
Traumatismos	6 (6,2)	0,0-14,4	
Otros	6 (6,2)	0,0-19,6	
Enfermedades infecciosas	4 (4,1)	0,0-11,4	
Enfermedades de la sangre	3 (3,1)	0,0-6,3	
Enfermedades endocrinas	1 (1,0)	0,0-3,1	

Las características de los pacientes se expresan en número de pacientes (los valores entre paréntesis indican porcentajes), intervalo de confianza para variables categóricas (IC95%), mediana y rango intercuartílico (RIC) ya que se trata de una muestra con una distribución no normal.

Para este estudio no se consideró necesario el consentimiento informado de los pacientes, ya que se trató de un estudio retrospectivo y de revisión de historias clínicas anonimizadas.

RESULTADOS

Desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre del 2016, estuvieron ingresados 139 niños en la UCIP del Hospital 12 de Octubre. Se revisaron para el estudio un total de 110 historias clínicas, de las cuales excluimos 13 por falta de datos relevantes. La muestra final reunió 97 pacientes, cuya mediana de edad 20,0 (65) meses. El 53,6 % ($n = 52$, IC95%: 43,3-63,9) de los pacientes fueron de sexo masculino. El sujeto de menor edad tenía 1 mes y el mayor, 168 meses (14 años). En niños, a mediana de edad fue de 12,5 (51,0) meses y en las niñas, 24,0 (117,5) meses. El 59,8 % ($n = 58$, IC95%: 49,5-70,1) de la muestra estuvo constituida por niños menores de 24 meses. La mediana de días de internación fue de 2,0 (3,5) días.

Las principales características de los pacientes y sus motivos de ingreso pueden consultarse en la *Tabla 1*.

Durante su estancia hospitalaria, los 97 pacientes recibieron un total de 1017 prescripciones que implicaron un total de 143 principios activos diferentes. La mediana de fármacos prescritos por paciente fue de 8 (7,5). El paciente al que más fármacos se le prescribieron recibió 43 y 1 el que menos.

De las 1017 prescripciones, 685 (67,4 %) fueron prescritas según FT, 243 (23,9 %) en condiciones OL y 89 (8,8 %) en condiciones UL. El porcentaje total de prescripciones que no seguían la información contenida en la FT del fármaco (OL+UL) fue del 32,6 % ($n = 332$). La mediana de fármacos por paciente prescritos según lo indicado en su FT fue de 6,0 (4,0); de fármacos OL, de 1,0 (4,0); y de fármacos UL, de 0,0 (1,0).

Los datos mostraron que un 25,8 % ($n = 25$) de la muestra recibió todas sus prescripciones bajo FT, mientras que el 74,2 % ($n = 72$) de los pacientes recibieron, al menos, 1 fármaco en condiciones diferentes. Setenta pacientes (72,2 %) tenían al menos una prescripción OL y 34 (35,1 %), al menos un fármaco UL (*Tablas 2 y 3*).

El subanálisis realizado por grupos de edad muestra que el grupo etario que recibió mayor número de prescripciones en total, así como el mayor porcentaje de prescripciones *off-*

label/unlicensed, fue el de menores de 2 años (*Tabla 3*).

Algunos de los fármacos prescritos con mayor frecuencia OL fueron dopamina ($n = 24$, 100 %), pantoprazol ($n = 15$, 100 %) y fitomenadiona ($n = 15$, 88,2 %). En condiciones UL: furosemida ($n = 15$, 33,3 %), diazepam ($n = 9$, 100 %) y captopril ($n = 8$, 100 %).

Las causas más frecuentes de uso OL en este estudio fueron edad e indicación. Dopamina, pantoprazol, levetiracetam y levosimendán intravenosos fueron prescritos en el 100 % de los casos como OL por edad. En todos ellos, la FT recogía la no indicación en población pediátrica en general. Por último, en el caso de milrinona intravenosa, fue prescrita en el 71,4 % ($n = 10$) de las ocasiones OL por indicación y por dosificación distinta a la indicada en su FT.

Las causas encontradas más frecuentemente para el empleo de un medicamento como UL fueron tratarse de medicamento extranjero o de una fórmula magistral preparada y proporcionada por el servicio de farmacia del hospital.

Ranitidina, metadona, espironolactona e hidroclorotiazida se utilizaron UL (como fórmula magistral líquida); furosemida y captopril se suministraban como comprimidos aun en edades donde no es posible la ingestión de comprimidos (10 pacientes menores de 24 meses recibieron furosemida y 5, captopril). No existían registros sobre si un fármaco se manipulaba o no para su administración. En la *Tabla 4* se presentan los motivos de las prescripciones OL y UL.

DISCUSIÓN

Diferentes autores han explorado el uso de fármacos en condiciones OL y UL hasta el momento, y se describen frecuencias entre el 36 %²³ y el 57 %, ⁶ cifras con amplias diferencias e interpretables, debido a que la comercialización de los fármacos y los contenidos de las FT pueden variar entre los diferentes países.

La frecuencia calculada de prescripciones OL y UL en el presente estudio (32,6 %) difiere de estudios similares en nuestro país: Blanco-Reina⁶ identifica un 57 %; García-López,¹⁹ un 62,5 %; y Saldaña-Valderas,²⁴ un 46 %. La diferencia fundamental puede atribuirse a que estos estudios incluyeron en su muestra pacientes neonatales y los porcentajes más altos de prescripciones OL y UL suelen darse en los grupos de menor edad ^{19,23,25}. Parece existir una relación lineal entre la frecuencia de uso de medicamentos OL y UL y la edad del paciente: aumenta esta frecuencia según

TABLA 2. Fármacos prescritos en UCIP por grupo ATC y dentro de cada categoría de uso: bajo ficha técnica (ON), fuera de prospecto (OL) y sin autorización (UL)

PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO ATC	PRESCRIPCIONES N (%)	ON %	OL %	UL %
Sistema nervioso	GRUPO N	333 (32,7)			
PARACETAMOL	N02BE01	91	100	0	0
METAMIZOL	N02BB02	72	94,4	5,5	0
MORFINA	N02AA01	46	100	0	0
MIDAZOLAM	N05CD08	37	81,0	18,9	0
FENTANILO	N01AH01	24	45,8	54,1	0
LORAZEPAM	N05B	12	100	0	0
REMIFENTANILO	N01AH06	11	45,4	54,5	0
LEVETIRACETAM	N03AX14	10	0	100	0
DIAZEPAM	N05BA01	9	0	0	100
PROPOFOL	N01AX10	8	100	0	0
METADONA	N07BC02	8	0	0	100
SEVOFLURANO	N01AB08	5	100	0	0
Antiinfecciosos para uso sistémico	GRUPO J	145 (14,3)			
CEFAZOLINA	J01DB	30	56,5	43,3	0
VANCOMICINA	J01XA01	21	90,4	9,5	0
AMOXICILINA- CLAVULÁNICO	J01CR02	20	100	0	0
AMPICILINA	J01CA01	14	100	0	0
CEFOTAXIMA	J01DD01	13	100	0	0
GENTAMICINA	J01GB03	11	100	0	0
PIPERACILINA- TAZOBACTAM	J01CR05	9	88,8	11,1	0
METRONIDAZOL	J01XD	9	100	0	0
MEROPENEM	J01DH02	8	75	25	0
CLINDAMICINA	J01FF01	5	100	0	0
FLUCONAZOL	J02AC01	5	100	0	0
Sistema cardiovascular	GRUPO C	133 (13,1)			
FUROSEMIDA	C03CA01	45	66,6	0	33,3
DOPAMINA	C01CA04	24	0	100	0
MILRINONA	C01CE02	14	28,5	71,4	0
NORADRENALINA	C01CA03	11	100	0	0
CAPTOPRIL	C09AA01	8	0	0	100
ESPIRONOLACTONA	C03DA01	7	0	0	100
EPINEFRINA	C01CA24	6	100	0	0
HIDROCLOROTIAZIDA	C07BB07	6	0	0	100
LEVOSIMENDÁN	C01CX08	6	0	100	0
URAPIDILO	C02CA06	6	66,6	33,3	0
Tracto alimentario y metabolismo	GRUPO A	132 (13,0)			
RANITIDINA	A02BA02	71	71,8	19,7	8,4
ONDANSETRON	A04AA01	37	100	0	0
PANTOPRAZOL	A02BC02	16	0	100	0
INSULINA HUMANA	A01AB01	9	100	0	0
Preparados hormonales sistémicos, excluidas hormonas sexuales e insulinas	GRUPO H	40 (3,9)			
METILPREDNISOLONA	H02AB04	19	100	0	0
DEXAMETASONA	H02AB02	16	68,7	31,2	0
HDROCORTISONA	H02AB09	5	100	0	0
Sistema respiratorio	GRUPO R	20 (2,0)			
SALBUTAMOL	R03AC02	10	50	50	0
IPRATROPIO BROMURO	R03BB01	5	100	0	0
DEXCLORFENIRAMINA	R06AB02	5	20	80	0
Sangre y órganos hematopoyéticos	GRUPO B	17 (1,7)			
FITOMENADIONA	B02BA01	17	11,7	88,2	0
Sistema musculoesquelético	GRUPO M	11 (1,0)			
ROCURONIO	M03AC09	11	54,5	45,5	0
Otros con < 5 prescripciones		186 (18,3)	51,8	31,1	10,7
TOTAL		1017			

disminuye la edad del paciente.²⁶ Es importante recordar que, conforme disminuye la edad del paciente, desarrollar investigación se complica y, por tanto, también la posibilidad de obtener datos que nutran las FT de los medicamentos.⁵ Este mismo motivo puede ser el causante de que el número de pacientes que reciben al menos un fármaco OL detectado en nuestra población (72,1 %) sea inferior que el calculado por otros autores (89 %⁶ y 96 %²⁴).

El porcentaje de fármacos UL hallado en nuestra muestra (8,7 %) es muy similar al encontrado en otros estudios nacionales,^{6,19} pero se encuentra muy por debajo de trabajos desarrollados en otros países, como la India²⁵ (21,0 %) o Malasia²⁶ (27,3 %). Es importante tener en cuenta que no se encontraron registros sobre la manipulación de fármacos para posibilitar su administración en niños, hecho que podría aumentar el porcentaje de fármacos de este tipo. Aunque no existieran registros sobre la manipulación de los fármacos furosemida y captopril, todos eran prescritos como comprimidos, por lo que debían ser partidos, machacados y/o disueltos para poder ser ingeridos por los niños, sobre todo por los más pequeños. La furosemida, por ejemplo, en su FT²⁷ establece que debe ser tragada sin masticar y con agua; modificar la administración en este sentido modificará la absorción del fármaco y

puede producir que se absorba más rápido y/o en cantidades mayores, con una posible variación del efecto esperado (inicio y magnitud). Algo similar ocurre con el captopril²⁸ con el añadido de que no se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños.

Un aspecto en el que encontramos diferencias destacables con respecto a otros estudios es la causa por la que el fármaco fue utilizado en condiciones OL. En estudios semejantes, la dosis fue el principal motivo para clasificar la prescripción como OL,^{6,23,29} mientras que en este trabajo la causa principal fue la edad en la que se utilizaron. Esta diferencia puede deberse a las desigualdades en las terapéuticas farmacológicas dependientes de la zona geográfica ya comentadas anteriormente.

Las actualizaciones de las FT consultadas databan de años previos a 2015. Esto puede motivar que algunos de los OL o UL descritos en el presente artículo no se consideren como tal en la práctica clínica diaria, ya que, a veces, la experiencia en el uso de un fármaco pasa a nutrir las guías clínicas y, sin embargo, esta información no se refleja en la FT del fármaco, debido a que no se ha recogido por medio de investigaciones regladas y/o por el laboratorio responsable de la comercialización. Este hecho corrobora la necesidad de evaluar los medicamentos en menores, realizando ensayos clínicos con

TABLA 3. Resumen de parámetros estadísticos analizados relativos a las prescripciones

	Total	ON	OL	UL	OL + UL
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N
Pacientes con prescripciones	97 (100)	25 (25,8)	70 (72,2)	34 (35,1)	*72 (74,2)
Prescripciones	1017 (100)	685 (67,4)	243 (23,9)	89 (8,8)	89 (32,6)
Prescripciones por paciente	8 (7,5)	6 (4,0)	1 (4,0)	0 (1,0)	1 (5,0)
Mediana y RIC					
Prescripciones por grupos de edad					
≤24 meses	611 (60,1)	376 (61,5)	173 (28,3)	62 (10,1)	235 (38,4)
2-4 años	75 (7,4)	57 (76,0)	12 (16,0)	6 (8,0)	18 (24)
4-6 años	98 (9,6)	63 (64,3)	21 (21,4)	14 (14,3)	35 (35,7)
6-8 años	61 (5,9)	49 (80,3)	9 (14,8)	3 (4,9)	12 (19,7)
8-10 años	27 (2,7)	24 (88,9)	3 (11,1)	0 (0,0)	3 (11,1)
10-12 años	65 (6,4)	53 (81,5)	9 (13,8)	3 (4,6)	12 (18,4)
12-14 años	80 (7,9)	64 (80,0)	15 (18,8)	1 (12,5)	16 (31,3)

Las características de las prescripciones se expresan en número de prescripciones (los valores entre paréntesis indican porcentajes), mediana y rango intercuartílico (RIC), ya que se trata de una muestra con una distribución no normal.

* Número de pacientes que recibieron al menos un fármaco fuera de prospecto y/o sin licencia (OL y/o UL).

ON: prescripción según ficha técnica; OL: prescripción off-label; UL: prescripción unlicensed.

medicamentos en población pediátrica.³⁰

La principal limitación del estudio es su diseño retrospectivo en el que se incluyen datos registrados en las historias clínicas, lo que podría haber supuesto una pérdida de información. Por ello se consideró como pérdidas a los pacientes cuyas historias no recogían las variables predefinidas en este estudio.

Como fortalezas, este estudio aporta valiosa información sobre el empleo de fármacos en una UCIP, especialmente sobre *off-label/unlicensed*. Esta información puede nutrir el conocimiento sobre prescripción en población pediátrica críticamente enferma y aumentar la conciencia sobre el uso de fármacos eficaces y seguros.

CONCLUSIÓN

En nuestra muestra la prevalencia de fármacos OL y UL fue de un 32,6 %. Pese al gran

esfuerzo que se está realizando por el desarrollo de fármacos para niños, sigue siendo frecuente la prescripción OL y UL, y continúan faltando datos evidentes sobre su seguridad y eficacia, así como el reflejo de estos en las fichas técnicas. ■

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Hospital 12 de Octubre su colaboración para el desarrollo de este trabajo y, especialmente, a los pacientes incluidos en este estudio.

REFERENCIAS

1. Visser JC, Woerdenbag HJ, Hanff LM, Frijlink HW. Personalized Medicine in Pediatrics: The Clinical Potential of Orodispersible Films. *AAPS PharmSciTech*. 2017; 18(2):267-72.
2. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79(3):395-404.
3. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79(3):357-69.

TABLA 4. Motivos de usos *off-label* y *unlicensed* en la UCIP

Condición de uso	Fármacos	Número total de prescripciones	%*	Motivo de uso <i>off-label</i> y <i>unlicensed</i>
Off-label				
	Dopamina	24	100	Edad
	Pantoprazol	15	100	Edad
	Fitomenadiona	15	88,2	Edad
	Ranitidina	14	19,7	Indicación y edad
	Cefazolina	13	43,3	Edad
	Fentanilo	11	45,8	Edad
	Milrinona	10	71,4	Indicación y dosis
	Levetiracetam	10	100	Edad
	Midazolam	7	18,9	Edad
	Remifentanilo	6	51,5	Edad
	Levosimendán	6	100	Indicación
	Rocuronio	5	45,5	Edad
	Salbutamol	5	50	Edad
	Dexametasona	5	31,2	Edad
	Metamizol	4	5,5	Edad
	Dexclorfeniramina	4	80	Edad
	Meropenem	2	25	Edad
	Urapidilo	2	33,3	Edad
	Vancomicina	2	9,5	Dosis
	Piperacilina-Tazobactam	1	11,1	Dosis
Unlicensed				
	Furosemida	15	33,3	Fórmula magistral
	Diazepam	9	100	Fórmula magistral
	Metadona	8	100	Fórmula magistral
	Captopril	8	100	Fórmula magistral
	Espironolactona	7	100	Fórmula magistral
	Hidroclorotiazida	6	100	Fórmula magistral
	Ranitidina	6	8,4	Fórmula magistral
	Fenilacetato sódico y benzoato sódico	1	100	M. extranjero
	Clonidina	2	100	M. extranjero
	Tetracosactida	1	100	M. extranjero
	Ubidecarenona	1	100	M. extranjero

*Indica el porcentaje de prescripciones *off-label* y *unlicensed* sobre el número total de prescripciones de cada fármaco.

4. Lenk C. Off-Label Drug Use in Paediatrics: A World-Wide Problem. *Curr Drug Targets*. 2012; 13(7):878-84.
5. Rose K, Grant-Kels JM. The Meanings of «Pediatric Drug Development». *Ther Innov Regul Sci*. 2019; 53(6):767-74.
6. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, et al. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: Estudio de las prescripciones off-label. *Med Intensiva*. 2016; 40(1):1-8.
7. Czaja AS, Reiter PD, Schultz ML, Valuck RJ. Patterns of Off-Label Prescribing in the Pediatric Intensive Care Unit and Prioritizing Future Research. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015; 20(3):186-96.
8. Kemper EM, Merkus M, Wierenga PC, Van Rijn PC, et al. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Paediatr Anaesth*. 2011; 21(3):183-9.
9. Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 77(3):545-53.
10. European Medicines Agency. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children EMEA /12632. 2004. [Acceso: 2 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/evidence-harm-label-unlicensed-medicines-children_en.pdf
11. Weersink RA, Timmermans L, Monster-Simons MH, Mol PGM, et al. Evaluation of Information in Summaries of Product Characteristics (SmPCs) on the Use of a Medicine in Patients With Hepatic Impairment. *Front Pharmacol*. 2019; 10:1031.
12. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68(1):21-8.
13. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998; 316(7128):343-5.
14. Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, Bataille J, et al. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015; 37(6):1222-7.
15. Teigen A, Wang S, Truong BT, Bjerknes K. Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. *J Pharm Pharmacol*. 2017; 69(4):432-8.
16. Bjerknes K, Bøyum S, Kristensen S, Brustugun J, Wang S. Manipulating tablets and capsules given to hospitalised children in Norway is common practice. *Acta Paediatr*. 2017; 106(3):503-8.
17. World Health Organization. Model List of Essential Medicines for Children. 7th List. Geneva: WHO; 2019. [Acceso: 21 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf>
18. Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, et al. Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *J Okla State Med Assoc*. 2018; 111(8):776-83.
19. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares C M. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86(1):28-36.
20. Balan S, Hassali MAA, Mak VSL. Two decades of off-label prescribing in children: a literature review. *World J Pediatr*. 2018; 14(6):528-40.
21. WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. 2022. Oslo, Norway, 2021. [Acceso: 27 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/
22. España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Centro de información de medicamentos de la AEMPS-CIMA [Internet]. [Acceso: 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
23. Ferreira L de A, Ibiapina C da C, Machado MGP, Fagundes EDT. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Rev da Assoc Médica Bras*. 2012; 58(1):82-7.
24. Saldaña Valderas M. Estudio de utilización de medicamentos en las unidades de cuidados intensivos neonatal y pediátrica de un hospital de nivel II [tesis]. Cádiz: Universidad de Cádiz; 2011.
25. Jobanputra N, Save SU, Bavdekar SB. Off-label and unlicensed drug use in children admitted to Pediatric Intensive Care Units (PICU). *Int J Risk Saf Med*. 2015; 27(3):113-21.
26. Lee JL, Redzuan AM, Shah NM. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *Int J Clin Pharm*. 2013; 35(6):1025-9.
27. CIMA. Ficha Técnica Seguril 40 mg Comprimidos [Internet]. [Consulta: 17 de junio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/39969/FT_39969.pdf
28. CIMA. Ficha Técnica Captopril Cinfa 25mg Comprimidos EFG [Internet]. [Acceso: 17 de junio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62304/FT_62304.pdf
29. Khmour MR, Hallak HO, Alayasa KSAA, Alshahed QN, et al. Extent and nature of unlicensed and off-label medicine use in hospitalised children in Palestine. *Int J Clin Pharm*. 2011; 33(4):650-5.
30. Asensio R. Estudio de utilización de medicamentos en la infancia: Usos fuera de ficha técnica [tesis]. Cádiz: Universidad de Cádiz; 2016.

Off-label and unlicensed drug use in a pediatric intensive care unit of a tertiary care Spanish hospital. A descriptive study

María T. Camacho Arroyo^a , Ana B. Rivas Paterna^{b,c} , Alfonso Meneses Monroy^c ,
Lourdes Cabrera García^{d,e} , Patricia Blázquez González^a , Noelia Mancebo Salas^a ,
Leyre Rodríguez Leal^a , Emilio Vargas Castrillón^{d,e} 

ABSTRACT

Introduction. In pediatric intensive care units, a large number of drugs are used, many of which are prescribed for condition beyond those established in their summary of product characteristics (off-label and unlicensed drug prescriptions). The objective of this study was to describe drug use and estimate the prevalence of off-label and unlicensed drugs in a pediatric intensive care unit of a tertiary care Spanish hospital.

Population and methods. Cross-sectional, observational study with a single cohort of children admitted to a pediatric intensive care unit. The study was conducted in 2017. Each drug prescription, its conditions of use and administration were reviewed. In addition, the summary of product characteristics of drugs used were analyzed in order to identify whether they were used according to their conditions of authorization, or whether they were used in an off-label or unlicensed manner.

Results. The sample included 97 patients. At least one off-label or unlicensed drug was administered to 74.2% (n = 72) of patients; 23.8% (n = 243) corresponded to off-label prescriptions and 8.7% (n = 89), unlicensed prescriptions. A sub-analysis by age group showed that the age group that received a higher number of total prescriptions (n = 611) and a higher percentage of off-label and/or unlicensed drug prescriptions (38.4%) was under 2 years of age.

Conclusions. Off-label and/or unlicensed drug prescription is a common practice in the pediatric intensive care unit. This study allowed us to document the complexity of therapeutics in children.

Key words: pediatric intensive care units, off-label use, child, prescriptions.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02550.eng>

To cite: Camacho Arroyo MT, Rivas Paterna AB, Meneses Monroy A, Cabrera García L, et al. Off-label and unlicensed drug use in a pediatric intensive care unit of a tertiary care Spanish hospital. A descriptive study. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202102550.

^a University School of Nursing Cruz Roja Madrid, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain; ^b Clinical Research and Clinical Trial Unit, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain; ^c Department of Nursing; School of Nursing, Physical Therapy, and Podiatry, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ^d Department of Clinical Pharmacology, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain; ^e Department of Pharmacology, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

Correspondence to María T. Camacho Arroyo: tcamachorroyo@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 12-27-2021

Accepted: 5-26-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No derivatives license 4.0 International. Attribution- allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial- Only noncommercial uses of the work are permitted. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Several physiological and developmental characteristics in the pediatric population are very different from those of adults. It is a heterogeneous group, whose pharmacokinetics and pharmacodynamics vary depending on the age range.^{1,2} While in the adult population, drugs whose safety and effectiveness have been demonstrated in clinical trials are generally used, health care providers in pediatric areas are forced to handle drugs that have not been specifically studied in children, making adjustments according to their weight and/or body surface area.³ The same data are not available for the pediatric population due to a series of well-known obstacles that limit clinical research to assess the use of drugs in this population^{4,5} (the limited commercial interest of pharmaceutical companies in this age group and the ethical and methodological difficulties involved in research in this group).⁶ Thus, many drugs have not been studied specifically in children and have a limited level of evidence.^{6,7} The lack of data about children in the summary of product characteristics (SPCs) forces the prescription of drugs under conditions other than those specified in the SPCs,⁸ a practice that entails risks,⁹ such as an increased incidence and severity of adverse reactions warned by the European Medicines Agency (EMA).¹⁰

The SPCs is a collection of scientifically proven information on medicines for health care providers.¹¹ When drugs are used outside the framework defined in the SPCs, it is referred to as off-label (OL) use.¹² Among the most common reasons used to classify a prescription as OL¹³ we have prescriptions for an indication, age range, dosage and/or route of administration that is different from those stated in the drug's authorization document.

Another situation of special drug use motivated by the lack of development of pediatric drugs is that internationally identified as unlabeled (UL) use, a broad, heterogeneous, and sometimes ambiguous term under which different authors^{12–16} have classified foreign drugs, drugs that have to be manipulated (crushed, dissolved in water, concentrated or diluted more than what is authorized in the SPCs) for their administration, and compounded preparations.

Although there is currently an extensive list of effective, safe, and cost-effective drugs included in the list of essential medicines for children¹⁷ of the World Health Organization (WHO) and an effort by regulatory agencies to increase research

in this population, drugs continue to be prescribed outside the conditions established in their SPCs.¹⁸

Focusing on the setting of pediatric intensive care units (PICUs), there is extensive exposure of patients to drugs, many of which correspond to OL and UL use^{6,19} despite the increasingly common initiatives taken worldwide to improve this practice.²⁰ Therefore, the objective of this study was to describe drug use in a PICU and to estimate the prevalence of OL and UL drug use.

POPULATION AND METHODS

A cross-sectional, observational study with retrospective data collection was conducted at the PICU of Hospital 12 de Octubre in Madrid, Spain, in 2017. The PICU had 16 beds and the patients' medical records consisted of both electronic (medical prescription) and paper (nursing notes) records.

The medical records of patients aged 1 month to 14 years admitted to the PICU between January 1st and December 31st, 2016 were included, regardless of their origin and/or disease. Incomplete medical records were excluded.

The sample size was estimated taking into account the proportion of patients admitted to the PICU receiving at least one OL drug described by the reviewed bibliography⁶ (89%); an alpha error of 5%, a precision of $\pm 7\%$, and a potential loss of 30% were defined (GRANMO V7.12, April 2012). A total of 110 patients were considered.

The medical records analyzed in this study were randomly selected from all PICU admissions occurred during the study period. The following variables were obtained from the medical records: age, sex, weight, reason for admission, length of stay, name of the drug prescribed by active ingredient, ATC code²¹ (Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System), indication, age of the specific indication, dosage (dose and interval), and route of administration for each prescription.

For the study, data were collected and analyzed since the date of admission to the date of discharge of each patient. A new prescription was considered when the drug, route of administration, pharmaceutical form and/or dosage of each active ingredient was modified.

The information available in the SPCs published in the Medicine Online Information Center (*Centro de Información online de Medicamentos*, CIMA)²² of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices was also reviewed for each drug prescription. According

to the information contained in the SPCs, prescriptions were classified into on-label (ON) prescriptions (those made according to the SPCs information), off-label (OL) prescriptions¹³ (those made for a different indication, dosage, age range and/or route of administration from those indicated in the official drug authorization document), and unlicensed (UL) prescriptions (UL) (drugs that are not licensed in Spain, compounded preparations, and drugs that required manipulation for their administration).

Statistical analysis

A descriptive analysis was performed; thus, qualitative variables are described as absolute and relative frequency (percentage). The normality of quantitative variables was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov statistical test, and it was observed that they did not fit the normal distribution (p value < 0.05); therefore, the central tendency of these variables was expressed using the median and the dispersion, using the interquartile range (IQR).

For the statistical analysis, the SPSS® version 20.0 software package (SPSS Science, Chicago, Illinois, USA) was used.

Ethical considerations

Data were accessed in accordance with the hospital protocols and after obtaining the consent and approval of the Research Commission and the site's Ethics Committee (registration number: TP17/0058). It was not necessary to request an informed consent from patients because this was a retrospective study with review of anonymized medical records.

RESULTS

Between January 1st and December 31st, 2016, 139 children were admitted to the PICU of Hospital 12 de Octubre. A total of 110 medical records were reviewed for the study; 13 were excluded due to lack of relevant data. The final sample was made up of 97 patients, whose median (IQR) age was 20.0 (65) months, 53.6% ($n = 52$, 95% confidence interval [CI]: 43.3–63.9)

TABLE 1. Patient characteristics ($n = 97$)

	Number of patients (%)	95% CI	Median and IQR
Age			20.0 (65.0)
≤ 2 years	58 (59.8)	49.5–70.1	
2–4 years	8 (8.2)	3.1–14.4	
4–6 years	8 (8.2)	3.1–14.4	
6–8 years	5 (5.2)	1.0–10.3	
8–10 years	3 (3.1)	0.0–7.2	
10–12 years	4 (4.1)	1.0–8.2	
12–14 years	11 (11.3)	4.2–18.6	
Sex			
Male	52 (53.6)	43.3–63.9	
Female	45 (46.4)	36.1–56.7	
Type of patient			
Medical	63 (64.9)	55.7–75.3	
Surgical	34 (35.1)	24.7–44.3	
Weight (kg)			10.4 (17.5)
Days of hospitalization			2.0 (3.5)
Body organ system and health condition associated with admission			
Reconstructive/other surgery	34 (35.1)	3.1–85.8	
Cardiovascular system	20 (20.6)	0.0–44.5	
Respiratory system	12 (12.4)	1.0–28.8	
Nervous system	11 (11.3)	0.0–32.0	
Trauma injuries	6 (6.2)	0.0–14.4	
Other	6 (6.2)	0.0–19.6	
Infectious diseases	4 (4.1)	0.0–11.4	
Blood disorders	3 (3.1)	0.0–6.3	
Endocrine disorders	1 (1.0)	0.0–3.1	

Patient characteristics are expressed as number of patients (values between parentheses indicate percentages), confidence interval for categorical variables (95% CI), median, and interquartile range (IQR) since this is a sample with a non-normal distribution.

were males. The youngest subject was 1 month old and the oldest, 168 months (14 years). Males' median age was 12.5 (51.0) months, whereas females' median age was 24.0 (117.5) months. Also, 59.8% (n = 58, 95% CI: 49.5–70.1) of the sample consisted of children younger than 24 months. The median length of stay was 2.0 (3.5) days.

The main characteristics of the patients and the reasons for admission can be found in *Table 1*.

During their hospital stay, the 97 patients received a total of 1017 drug prescriptions for a total of 143 different active ingredients. The median number of drugs prescribed per patient was 8 (7.5). The patient in whom the most drugs were prescribed received 43 drugs and the one with the least drugs prescribed received 1.

Of the 1017 prescriptions, 685 (67.4%) were ON, 243 (23.9%) were OL, and 89 (8.8%) UL. The total percentage of prescriptions that did not follow the information contained in the drug's SPCs (OL+UL) was 32.6% (n = 332). The median number of drugs prescribed per patient that were ON was 6.0 (4.0); OL, 1.0 (4.0); and UL, 0.0 (1.0).

The data showed that 25.8% (n = 25) of the sample received all their prescriptions ON, while 74.2% (n = 72) of the patients received at least 1 drug under different conditions. Seventy patients (72.2%) received at least 1 OL prescription and 34 (35.1%), at least 1 UL prescription (*Tables 2 and 3*).

The sub-analysis by age group showed that the age group that received a higher number of prescriptions in total, as well as a higher percentage of OL/UL prescriptions, was children under 2 years of age (*Table 3*).

Some of the drugs most frequently prescribed as OL use were dopamine (n = 24, 100%), pantoprazole (n = 15, 100%), and phytonadione (n = 15, 88.2%). Under UL conditions: furosemide (n = 15, 33.3%), diazepam (n = 9, 100%), and captopril (n = 8, 100%).

The most frequent reasons for OL use in this study were age and indication. Intravenous dopamine, pantoprazole, levetiracetam, and levosimendan were prescribed in 100% of cases as OL for age. In all of these cases, according to the SPCs, these drugs were not indicated for the pediatric population in general. Lastly, in the case of intravenous milrinone, it was prescribed in 71.4% (n = 10) of the OL use for an indication and dosage different from those indicated in its SPCs.

The most frequent causes for UL drug use

were the fact that it was a foreign drug or a compounded preparation prepared and provided by the hospital's pharmacy department.

Ranitidine, methadone, spironolactone, and hydrochlorothiazide were used in UL prescriptions (as liquid compounded preparation); furosemide and captopril were administered as tablets even at ages where tablet ingestion is not possible (10 patients younger than 24 months received furosemide and 5, captopril). There were no records on whether or not a drug was manipulated for administration. *Table 4* shows the reasons for OL and UL prescriptions.

DISCUSSION

Different authors have explored OL and UL drug use so far, and frequencies between 36%²³ and 57%⁶ have been described; these figures exhibit ample and interpretable differences because drug marketing and SPCs contents may vary among different countries.

The estimated frequency of OL and UL drug prescriptions in this study (32.6%) differs from similar studies conducted in our country: Blanco-Reina⁶ identified 57%; García-López,¹⁹ 62.5%; and Saldaña-Valderas,²⁴ 46%. The main difference may be attributed to the fact that these studies included neonatal patients in their sample and the higher percentages of OL and UL drug prescriptions tend to occur in the younger age groups.^{19,23,25} There appears to be a linear relationship between the frequency of OL and UL drug use and the patient's age: frequency increases as patient's age decreases.²⁶ It is worth remembering that, as the patient's age decreases, developing research becomes more complicated and, therefore, so does the possibility of obtaining data to bolster drug SPCs.⁵ This may be the reason why the number of patients receiving at least 1 OL drug detected in our population (72.1%) is lower than that estimated by other authors (89%⁶ and 96%²⁴).

The percentage of UL drug use found in our sample (8.7%) is very similar to that observed in other national studies,^{6,19} but is well below that of studies carried out in other countries, such as India²⁵ (21.0%) or Malaysia²⁶ (27.3%). It is important to take into account that no records were found on the manipulation of drugs to enable their administration in children, a fact that could increase the percentage of this type of drug use. Although there were no records on the manipulation of furosemide and captopril, they were all prescribed as tablets, so they had to be

TABLE 2. Drugs prescribed at the PICU by ATC group and within each category of use: on-label (ON), off-label (OL), and unlicensed (UL)

ACTIVE INGREDIENT	ATC GROUP	PRESCRIPTIONS N (%)	ON %	OL %	UL %
Nervous system	GROUP N	333 (32.7)			
ACETAMINOPHEN	N02BE01	91	100	0	0
METAMIZOLE	N02BB02	72	94.4	5.5	0
MORPHINE	N02AA01	46	100	0	0
MIDAZOLAM	N05CD08	37	81.0	18.9	0
FENTANYL	N01AH01	24	45.8	54.1	0
LORAZEPAM	N05B	12	100	0	0
REMIFENTANIL	N01AH06	11	45.4	54.5	0
LEVETIRACETAM	N03AX14	10	0	100	0
DIAZEPAM	N05BA01	9	0	0	100
PROPOFOL	N01AX10	8	100	0	0
METHADONE	N07BC02	8	0	0	100
SEVOFLURANE	N01AB08	5	100	0	0
Antifungals for systemic use	GROUP J	145 (14.3)			
CEFAZOLINE	J01DB	30	56.5	43.3	0
VANCOMYCIN	J01XA01	21	90.4	9.5	0
AMOXICILLIN-CLAVULANIC ACID	J01CR02	20	100	0	0
AMPICILLIN	J01CA01	14	100	0	0
CEFOTAXIME	J01DD01	13	100	0	0
GENTAMICIN	J01GB03	11	100	0	0
PIPERACILLIN-TAZOBACTAM	J01CR05	9	88.8	11.1	0
METRONIDAZOLE	J01XD	9	100	0	0
MEROPENEM	J01DH02	8	75	25	0
CLINDAMYCIN	J01FF01	5	100	0	0
FLUCONAZOLE	J02AC01	5	100	0	0
Cardiovascular system	GROUP C	133 (13.1)			
FUROSEMIDE	C03CA01	45	66.6	0	33.3
DOPAMINE	C01CA04	24	0	100	0
MILRINONE	C01CE02	14	28.5	71.4	0
NORADRENALINE	C01CA03	11	100	0	0
CAPTOPRIL	C09AA01	8	0	0	100
SPIRONOLACTONE	C03DA01	7	0	0	100
EPINEPHRINE	C01CA24	6	100	0	0
HYDROCHLOROTHIAZIDE	C07BB07	6	0	0	100
LEVOSIMENDAN	C01CX08	6	0	100	0
URAPIDIL	C02CA06	6	66.6	33.3	0
Alimentary tract and metabolism	GROUP A	132 (13.0)			
RANITIDINE	A02BA02	71	71.8	19.7	8.4
ONDANSETRON	A04AA01	37	100	0	0
PANTOPRAZOLE	A02BC02	16	0	100	0
HUMAN INSULIN	A01AB01	9	100	0	0
Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins	GROUP H	40 (3.9)			
METHYLPREDNISOLONE	H02AB04	19	100	0	0
DEXAMETHASONE	H02AB02	16	68.7	31.2	0
HYDROCORTISONE	H02AB09	5	100	0	0
Respiratory system	GROUP R	20 (2.0)			
SALBUTAMOL	R03AC02	10	50	50	0
IPRATROPIUM BROMIDE	R03BB01	5	100	0	0
DEXCHLORPHENIRAMINE	R06AB02	5	20	80	0
Blood and blood forming organs	GROUP B	17 (1.7)			
PHYTONADIONE	B02BA01	17	11.7	88.2	0
Musculo-skeletal system	GROUP M	11 (1.0)			
ROCURONIUM	M03AC09	11	54.5	45.5	0
Other with < 5 prescriptions		186 (18.3)	51.8	31.1	10.7
TOTAL		1017			

broken, crushed and/or dissolved in order to be ingested by children, especially by the youngest ones. For example, the SPCs for furosemide²⁷ states that it should be swallowed with water and without chewing; modifying the administration in this sense will change the drug absorption and may cause it to be absorbed faster and/or in larger amounts, with a potential variation in the expected effect (onset and magnitude). A similar thing occurs with captopril,²⁸ with the addition that its safety and effectiveness have not been established in children.

An aspect in which we found notable differences in relation to other studies is the reason why the drug was used in OL conditions. In similar studies, the dose was the main reason for classifying the prescription as OL,^{6,23,29} whereas the main cause in our study was the age at which these drugs were used. Such difference may be due to the inequalities in drug therapies dependent on geographic areas discussed before.

The updates of reviewed SPCs dated from years prior to 2015. This may lead to some of the OL or UL uses described in this article not being considered as such in daily clinical practice, because, sometimes, the experience with a drug is introduced in the clinical guidelines but, however, this information is not reflected in the

drug SPCs because it has not been collected by means of regulated research and/or by the laboratory responsible for marketing it. This fact corroborates the need to assess drug use in children by conducting clinical trials with drugs in the pediatric population.³⁰

The main limitation of this study is its retrospective design which includes data obtained from the medical records and this could have resulted in a loss of information. Therefore, patients whose records did not include the variables predefined in this study were considered losses.

A strength of this study is that it provides valuable information on the use of drugs in a PICU, especially in relation to OL and UL use. This information may broaden knowledge about prescriptions in the critically ill pediatric population and increase awareness of the safe and effective use of drugs.

CONCLUSION

In our sample, we found a 32.6% prevalence of OL and UL drug use. Despite the great effort to develop drugs for children, OL and UL prescriptions are still frequent, and there is still a lack of clear data about their safety and effectiveness, as well as their description in SPCs. ■

TABLE 3. Summary of statistical parameters analyzed for prescriptions

	Total	ON	OL	UL	OL + UL
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N
Patients with prescriptions	97 (100)	25 (25.8)	70 (72.2)	34 (35.1)	*72 (74.2)
Prescriptions	1017 (100)	685 (67.4)	243 (23.9)	89 (8.8)	89 (32.6)
Prescriptions per patient	8 (7.5)	6 (4.0)	1 (4.0)	0 (1.0)	1 (5.0)
Median and IQR					
Prescriptions by age group					
≤ 24 months	611 (60.1)	376 (61.5)	173 (28.3)	62 (10.1)	235 (38.4)
2–4 years	75 (7.4)	57 (76.0)	12 (16.0)	6 (8.0)	18 (24)
4–6 years	98 (9.6)	63 (64.3)	21 (21.4)	14 (14.3)	35 (35.7)
6–8 years	61 (5.9)	49 (80.3)	9 (14.8)	3 (4.9)	12 (19.7)
8–10 years	27 (2.7)	24 (88.9)	3 (11.1)	0 (0.0)	3 (11.1)
10–12 years	65 (6.4)	53 (81.5)	9 (13.8)	3 (4.6)	12 (18.4)
12–14 years	80 (7.9)	64 (80.0)	15 (18.8)	1 (12.5)	16 (31.3)

Prescription characteristics are expressed as number of prescriptions (values between parentheses indicate percentages), median, and interquartile range (IQR) since this is a sample with a non-normal distribution.

** Number of patients in whom at least one drug was used in an off-label and/or unlicensed manner (OL and/or UL).*

ON: on-label use; OL: off-label use; UL: unlicensed use.

Table 4. Reasons for off-label and unlicensed use at the PICU

Use condition	Drugs	Total number of prescriptions	%*	Reason for off-label and unlicensed use
Off-label				
	Dopamine	24	100	Age
	Pantoprazole	15	100	Age
	Phytonadione	15	88.2	Age
	Ranitidine	14	19.7	Indication and age
	Cefazoline	13	43.3	Age
	Fentanyl	11	45.8	Age
	Milrinone	10	71.4	Indication and dose
	Levetiracetam	10	100	Age
	Midazolam	7	18.9	Age
	Remifentanyl	6	51.5	Age
	Levosimendan	6	100	Indication
	Rocuronium	5	45.5	Age
	Salbutamol	5	50	Age
	Dexamethasone	5	31.2	Age
	Metamizole	4	5.5	Age
	Dexchlorpheniramine	4	80	Age
	Meropenem	2	25	Age
	Urapidil	2	33.3	Age
	Vancomycin	2	9.5	Dose
	Piperacillin-tazobactam	1	11.1	Dose
Unlicensed				
	Furosemide	15	33.3	Compounded preparation
	Diazepam	9	100	Compounded preparation
	Methadone	8	100	Compounded preparation
	Captopril	8	100	Compounded preparation
	Spironolactone	7	100	Compounded preparation
	Hydrochlorothiazide	6	100	Compounded preparation
	Ranitidine	6	8.4	Compounded preparation
	Sodium phenylacetate and sodium benzoate	1	100	Foreign drug
	Clonidine	2	100	Foreign drug
	Tetracosactide	1	100	Foreign drug
	Ubidecarenone	1	100	Foreign drug

*It indicates the percentage of off-label and unlicensed prescriptions over the total number of prescriptions for each drug.

Acknowledgments

The authors would like to thank Hospital 12 de Octubre for helping with the development of this study and, especially, the patients included in this study.

REFERENCES

- Visser JC, Woerdenbag HJ, Hanff LM, Frijlink HW. Personalized Medicine in Pediatrics: The Clinical Potential of Orodispersible Films. *AAPS PharmSciTech*. 2017; 18(2):267-72.
- Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79(3):395-404.
- Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79(3):357-69.
- Lenk C. Off-Label Drug Use in Paediatrics: A World-Wide Problem. *Curr Drug Targets*. 2012; 13(7):878-84.
- Rose K, Grant-Kels JM. The Meanings of "Pediatric Drug Development." *Ther Innov Regul Sci*. 2019; 53(6):767-74.
- Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, et al. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: Estudio de las prescripciones *off-label*. *Med Intensiva*. 2016; 40(1):1-8.
- Czaja AS, Reiter PD, Schultz ML, Valuck RJ. Patterns of Off-Label Prescribing in the Pediatric Intensive Care Unit and Prioritizing Future Research. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015; 20(3):186-96.
- Kemper EM, Merkus M, Wierenga PC, Van Rijn PC, et al. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Paediatr Anaesth*. 2011; 21(3):183-9.
- Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 77(3):545-53.
- European Medicines Agency. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children EMEA/12632. 2004. [Accessed on: May 2nd, 2022]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/evidence-harm-label-unlicensed-medicines-children_en.pdf
- Weersink RA, Timmermans L, Monster-Simons MH, Mol PGM, et al. Evaluation of Information in Summaries of Product Characteristics (SmPCs) on the Use of a Medicine in Patients With Hepatic Impairment. *Front Pharmacol*. 2019; 10:1031.

12. [Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68(1):21-8.
13. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998; 316(7128):343-5.
14. Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, Bataille J, et al. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015; 37(6):1222-7.
15. Teigen A, Wang S, Truong BT, Bjerknes K. Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. *J Pharm Pharmacol*. 2017; 69(4):432-8.
16. Bjerknes K, Bøyum S, Kristensen S, Brustugun J, Wang S. Manipulating tablets and capsules given to hospitalised children in Norway is common practice. *Acta Paediatr*. 2017; 106(3):503-8.
17. World Health Organization. Model List of Essential Medicines for Children. 7th List. Geneva: WHO; 2019. [Accessed on: March 21st, 2021]. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf>
18. Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, et al. Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *J Okla State Med Assoc*. 2018; 111(8):776-83.
19. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM. Utilización de medicamentos en condiciones *off-label* y *unlicensed*: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86(1):28-36.
20. Balan S, Hassali MAA, Mak VSL. Two decades of off-label prescribing in children: a literature review. *World J Pediatr*. 2018; 14(6):528-40.
21. WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. 2022. Oslo, Norway, 2021. [Accessed on: May 27th, 2022]. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/
22. España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Centro de información de medicamentos de la AEMPS-CIMA [Internet]. [Accessed on: October 26th, 2020]. Available at: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
23. Ferreira L de A, Ibiapina C da C, Machado MGP, Fagundes EDT. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Rev da Assoc Médica Bras*. 2012; 58(1):82-7.
24. Saldaña Valderas M. Estudio de utilización de medicamentos en las unidades de cuidados intensivos neonatal y pediátrica de un hospital de nivel II [Dissertation]. Cádiz: Universidad de Cádiz; 2011.
25. Jobanputra N, Save SU, Bavdekar SB. Off-label and unlicensed drug use in children admitted to Pediatric Intensive Care Units (PICU). *Int J Risk Saf Med*. 2015; 27(3):113-21.
26. Lee JL, Redzuan AM, Shah NM. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *Int J Clin Pharm*. 2013; 35(6):1025-9.
27. CIMA. Ficha Técnica Seguril 40 mg Comprimidos [Internet]. [Accessed on: June 17th, 2021]. Available at: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/39969/FT_39969.pdf
28. CIMA. Ficha Técnica Captopril Cinfa 25 mg Comprimidos EFG [Internet]. [Accessed on: June 17th, 2021]. Available at: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62304/FT_62304.pdf
29. Khmour MR, Hallak HO, Alayasa KSAA, Alshahed QN, et al. Extent and nature of unlicensed and off-label medicine use in hospitalised children in Palestine. *Int J Clin Pharm*. 2011; 33(4):650-5.
30. Asensio R. Estudio de utilización de medicamentos en la infancia: Usos fuera de ficha técnica [Dissertation]. Cádiz: Universidad de Cádiz; 2016.

Enfermedad por arañazo de gato: experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel

María I. Deregibus^a , Eliana I. Bagnara^a, Ana Buchovsky^b

RESUMEN

Introducción. *Bartonella henselae* es el agente etiológico de la enfermedad por arañazo de gato. Afecta a niños y a adultos jóvenes. El espectro clínico es amplio; la forma de presentación más frecuente es la linfadenopatía única. El objetivo de este estudio fue analizar epidemiología, características clínicas y evolución de esta enfermedad en un hospital de alta complejidad de Argentina.

Población y métodos. Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional realizado en un hospital pediátrico de tercer nivel, desde el 01 de enero de 2019 hasta el 30 de junio de 2021. Se incluyeron niños de 0 a 16 años con clínica compatible y serología positiva.

Resultados. Se incluyeron 150 niños, con una media de edad de 7,9 años $\pm$ 3,68. El 68,7 % refirió tener contacto con gatos. El motivo de consulta más frecuente fueron las adenopatías únicas (84,7 %) localizadas en cabeza y cuello. El síndrome febril sin foco motivó la consulta en el 15,5 % de los casos, con ecografía abdominal patológica en el 85,7 %. Presentó IgM e IgG positivas el 88 %. Con el resultado de la serología positiva, el 44 % recibió tratamiento antibiótico. Las adenopatías prolongadas fueron la principal causa de su instauración; el más utilizado fue la azitromicina (42,4 %). El 14 % (n = 21) requirió internación.

Conclusiones. El diagnóstico implica sospecha clínica, nexo epidemiológico y exámenes complementarios. Su forma típica son las adenomegalias únicas localizadas en cabeza y cuello. Debido a la alta frecuencia de compromiso hepatoesplénico, la realización de ecografía abdominal estaría indicada en niños con fiebre.

Palabras clave: *Bartonella henselae*, enfermedad por rasguño de gato, niño, linfadenopatía, enfermedades del bazo.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02592>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02592.eng>

Cómo citar: Deregibus MI, Bagnara EI, Buchovsky A. Enfermedad por arañazo de gato: experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. Arch Argent Pediatr 2023;121(1):e202202592.

^a Sector Bajo Riesgo; ^b Laboratorio Central; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María I. Deregibus: ine_dere@hotmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 3-2-2022

Aceptado: 14-6-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Bartonella henselae es un bacilo gramnegativo, agente etiológico de la enfermedad por arañazo de gato (EAG). Afecta a niños y a adultos jóvenes, con un pico entre los 2 y los 14 años.^{1,2} Los gatos domésticos representan el mayor reservorio. Estos contraen la enfermedad a través de un vector (artrópodo-pulga). Se adquiere por rasguño o mordedura de gatos, habitualmente cachorros.³

La forma de presentación más frecuente en inmunocompetentes es la linfadenopatía única asociada a fiebre. En el 85 % de los casos, se compromete un solo ganglio; los axilares y los epitrocleares son los más frecuentemente involucrados.³

La EAG posee un amplio espectro clínico. Existen formas de presentación menos frecuentes (el 10 % de los casos),^{1,2} consistentes, la mayoría de ellas, en síndrome febril prolongado y enfermedad hepatoesplénica.⁴ También se ha descrito compromiso óseo,² ocular,⁵ neurológico⁶ y cardiológico.⁷

Debido al amplio espectro de manifestaciones, ningún criterio único debe considerarse el estándar de oro para el diagnóstico. Este se realiza por criterios clínicos, antecedente epidemiológico y realización de exámenes complementarios.³ Se han desarrollado técnicas serológicas basadas en la detección de anticuerpos específicos inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM).^{8,9}

Según reportes de la Academia Americana de Pediatría, existe en Estados Unidos una prevalencia de entre el 54 % y el 87 % en menores de 18 años.¹⁰ Al no ser una enfermedad de denuncia obligatoria, no existen datos en nuestro país.

En la práctica clínica pediátrica, es frecuente observar pacientes con linfadenopatía (única o múltiple) de evolución insidiosa que, luego de realizar exámenes complementarios, son atribuidas a *B. henselae*. Debido a la alta prevalencia de EAG observada en la consulta médica, asociada a las escasas publicaciones reportadas en el ámbito local, surge la importancia de determinar las distintas formas de presentación, motivo de consulta y necesidad de tratamiento antibiótico y/o internación.

El objetivo de este estudio fue analizar epidemiología, características clínicas y evolución de esta enfermedad en un hospital de alta complejidad de Argentina.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se incluyeron niños de 0 a 16 años que consultaron en los Sectores de Bajo Riesgo y Bajo Riesgo Vespertino del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan desde el 01 de enero de 2019 hasta el 30 de junio de 2021 con clínica compatible y serología positiva. Se consideró diagnóstico serológico cuando se observó por inmunofluorescencia indirecta (IFI) una de las siguientes: a) IgM positiva, b) IgM negativa con valores significativos de IgG (punto de corte 1/256) o c) seroconversión de IgG a los 15-21 días. Se excluyeron niños con inmunodeficiencias primarias y/o secundarias.

Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Juan P. Garrahan. Su confección se basó en las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de Investigación. Para el diagnóstico y tratamiento, se siguieron las normas de atención de nuestra institución. Los resultados fueron informados a cada paciente y a sus padres y/o tutores indicando el tratamiento o seguimiento correspondiente.

El acceso a la información del presente estudio utilizó los recaudos establecidos por las normas éticas y legales que protegen la confidencialidad (Ley 25326 de Protección de los Datos Personales). Los datos obtenidos no podrán utilizarse con fines distintos a los que motivaron su obtención.

Análisis estadístico

Se confeccionó una planilla de recolección de datos en la base de RedCap perteneciente al Hospital Juan P. Garrahan. Para la descripción de la muestra, se utilizaron proporciones para variables categóricas. Media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico (RIC) para variables numéricas, según ajuste o no a normalidad.

El procesamiento de datos se realizó mediante el programa R i386 3.5.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 150 niños, con una media de edad de 7,9 años $\pm$ 3,68. El 55,3 % (n = 83) eran varones.

En la anamnesis, la mayoría (68,7 %) refirió tener contacto con gatos; el 77,5 % eran cachorros. El 88,3 % eran mascotas domiciliarias.

El motivo de consulta más frecuente fueron

las adenopatías (84,7 %). La mayoría se presentó en un único sitio (91,3 %); cabeza y cuello fue la región más afectada (Tabla 1). La mediana de tiempo al momento de la consulta fue de 7 días (RIC 4-15 días). El 24,4 % asoció fiebre; solo 2 presentaron esplenomegalia. Se realizó ecografía de partes blandas al 54,3 %; se encontraron adenopatías abscedadas en el 37,7 %; requirieron drenaje 8 (21,1 %). Se solicitó ecografía abdominal al 39,4 %, que resultó patológica en el 30 %. Las lesiones más frecuentes fueron microabscesos esplénicos (73,3 %). Se encontró leucocitosis en el 91 % e hiperplaquetosis en el 18,2 %.

El síndrome febril sin foco motivó la consulta en el 15,5 % (n = 23). La mediana de la duración de la fiebre fue de 13 días (RIC 7-16 días). La mayoría de los pacientes (n = 18) presentó síndrome febril prolongado. Se realizó hemograma en 22 niños; se encontró leucocitosis en 6 e hiperplaquetosis en 5 de 22. Se efectuó PCR a 20 niños; se halló elevada en 19. Debido a falta de insumos, se realizó eritrosedimentación solo en 10 pacientes; resultó elevada en el 100 %. El hepatograma fue efectuado en 19 niños, pero solo uno presentó elevación de las enzimas hepáticas. La ecografía abdominal fue realizada

en 21 niños; resultó patológica en 18 (85,7 %); se encontraron microabscesos esplénicos en el 94,4 % (Tabla 2). Dos niños asociaron dolor abdominal al síndrome febril, ambos con microabscesos esplénicos.

La mayoría presentó IgM e IgG positivas (88 %). En cuanto al resto del patrón serológico, el 8 % (n = 12) presentó IgM positiva con IgG negativa; el 3,3 % (n = 5), seroconversión de IgG, y solo un niño que consultó por síndrome febril prolongado de 21 días de evolución con adenopatía cervical presentó títulos altos de IgG (1/5120) con IgM negativa.

Con serología positiva, el 44 % recibió tratamiento antibiótico. Las adenopatías prolongadas fueron la principal causa de su instauración; la azitromicina fue el más utilizado (Tablas 3 y 4).

El 14 % (n = 21) requirió internación. El compromiso sistémico la motivó en 11 niños y la adenitis abscedada en 10, de los cuales 8 requirieron drenaje y se observó fístula residual en 1. La mediana de días de internación fue de 6,6 días (RIC 3-17 días).

No se observaron complicaciones mayores ni secuelas.

DISCUSIÓN

Los gatos domésticos son el principal reservorio de *B. henselae*; la mitad de ellos tienen anticuerpos contra esta bacteria. La transmisión a los humanos se produce generalmente mediante la saliva o el arañazo del gato.^{2,3,11} En nuestro estudio, observamos alta prevalencia de contacto con gatos domésticos cachorros. Sin embargo, la ausencia de este antecedente epidemiológico en niños con enfermedad diagnosticada clínica y serológicamente podría deberse a un contacto esporádico no jerarquizado por la familia o alguna otra forma de contagio aún no determinada. Existen publicaciones que refieren que la pulga (*Ctenocephalides felis*), vector responsable de la transmisión horizontal de la enfermedad entre gatos, puede, con su picadura, infectar a

TABLA 1. Localización de adenopatías únicas

Localización	n (%)
Cabeza y cuello	76 (65,5)
Axilar	26 (22,4)
Inguinal	9 (7,8)
Epitroclear	5 (4,3)

TABLA 2. Hallazgos ecográficos patológicos en niños con síndrome febril sin foco

Hallazgo ecográfico	n (%)
Microabscesos esplénicos	10 (55,5)
Microabscesos esplénicos y hepáticos	7 (39)
Microabscesos hepáticos	1 (5,5)

TABLA 3. Antibiótico indicado con el resultado de serología positiva

Antibiótico indicado	n (%)
Azitromicina	28 (42,5)
Trimetoprima/sulfametoxazol	23 (34,8)
Clindamicina	9 (13,6)
Claritromicina	5 (7,6)
Cefalexina	1 (1,5)

TABLA 4. Motivo de indicación del tratamiento antibiótico

Indicación del antibiótico	n (%)
Adenopatía prolongada	40 (60,6)
Síndrome febril	13 (19,7)
Compromiso sistémico	8 (12,1)
Compromiso sistémico asociado a fiebre	4 (6,1)
Adenopatías asociadas a fiebre	1 (1,5)

humanos. También se menciona que las picaduras de garrapatas podrían transmitir la bacteria.¹² Aunque es más común entre los felinos, el 10,1 % de los perros sanos y el 27,2 % de los enfermos en el sureste de los Estados Unidos tienen anticuerpos contra *B. henselae*.¹³ No está claro, por el momento, si su presencia en caninos tiene importancia clínica para el humano.¹⁴

Cuando analizamos las formas de presentación, observamos diferencias entre la experiencia local y las publicaciones. Según Florin y col.,³ la forma de presentación más frecuente en inmunocompetentes es la linfadenopatía única asociada a fiebre. En la mayoría se compromete un solo ganglio; los axilares y los epitrocleares son los más frecuentemente involucrados.¹² Esto tiene sustento científico en una serie de casos con 1200 pacientes publicada por Carithers y col.¹⁵

En nuestro análisis, el 65,5 % presentó adenopatías únicas localizadas en cabeza y cuello con alta frecuencia de microabscesos esplénicos. Esto justificaría la realización de ecografía abdominal en esta población. Solo se detectó pápula de inoculación cercana al sitio de la adenopatía en 8 niños. La diferencia en la localización podría deberse a la costumbre local de sostener entre los brazos a los animales y dormir con ellos. Esto llevaría a la presencia de lesiones en cabeza y cuello con la aparición local de adenomegalias. Debido a la alta frecuencia de EAG con adenopatías en nuestro hospital, el Servicio de Diagnóstico por Imágenes, al observar características ecográficas sospechosas, realiza ecografía abdominal para confirmar o descartar la presencia de microabscesos hepáticos y/o esplénicos. Esto explicaría la alta frecuencia de lesiones esplénicas.

Observamos alta prevalencia de adenopatías abscedadas con requerimiento de drenaje en el 21,1 %, mientras que la descripta en la bibliografía es de un 10 %.¹⁶ *B. henselae* se reconoce cada vez más como causa de síndrome febril prolongado (SFP) y fiebre sin foco (FSF) clínico evidente en niños.³ Un estudio identificó a *B. henselae* como la tercera causa infecciosa de SFP luego del virus de Epstein-Barr. Se encontró a *B. henselae* responsable del 5 % del total de 146 niños con SFP. El antecedente de exposición a gatos no se observó uniformemente, lo que sugiere que debe considerarse en la evaluación inicial de SFP, independientemente de la presencia del antecedente epidemiológico.¹⁷

Es interesante el elevado número de niños con SFP observado en nuestra población (12,6 %).

Esto podría deberse al alto índice de sospecha motivado por la consulta en un hospital de alta complejidad luego de consultas en centros de atención primaria. Es importante tener en cuenta la alta prevalencia de microabscesos esplénicos observados para determinar la necesidad de exámenes complementarios y su tratamiento, debido a que es mayor a la publicada hasta el momento. Jacobs y col.,¹⁷ encontraron que el 30 % de los casos de SFP causados por *B. henselae* tenían afectación hepatoesplénica. Nawrocki y col.,¹¹ realizaron una búsqueda retrospectiva desde el 2005 hasta el 2014 de pacientes con EAG, encontraron 4759 menores de 14 años. Esta población representó el 36,2 % de los diagnósticos de enfermedad atípica y presentó mayor riesgo de compromiso hepatoesplénico (RR 1,76; IC95% 1,04-2,99) en comparación con los mayores de 15 años.

Sobre la base de todo lo expresado, *B. henselae* siempre debe considerarse como posibilidad diagnóstica en niños con SFP y SFS, así como también en pacientes con fiebre y dolor abdominal.^{3,9} Las imágenes abdominales permiten identificar compromiso hepático o esplénico. Aunque la tomografía computada es el estudio recomendado, la ecografía realizada por un profesional experimentado tiene elevado rendimiento y es útil para el seguimiento.⁹

El aislamiento de *Bartonella* en cultivo es difícil. Debido al crecimiento lento y la baja sensibilidad, es poco útil en la práctica clínica.^{3,8,9} Se han desarrollado técnicas serológicas basadas en la detección de anticuerpos específicos de tipo IgG e IgM. Los principales métodos utilizados son el ensayo de fluorescencia indirecta (IFI) y el inmunoensayo enzimático (ELISA).^{3,8} Las sensibilidades varían según el antígeno, los procedimientos de prueba y el punto de corte. El Centro de Detección de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos recomienda la detección de IgG mediante IFI, que reporta una sensibilidad del 88-100 % y una especificidad del 92-98 %.⁸ El punto de corte recomendando es de 1:64; algunos consideran títulos mayores de 1:256 como indicador de enfermedad aguda. La sensibilidad de la IgM varía desde el 71,4 % hasta el 95 %. Esta es menor con la técnica de ELISA en comparación con IFI (73 % vs. 93 %).^{8,18}

La duración de la detección serológica de anticuerpos es importante para determinar infección aguda. Un resultado positivo de IgM (IFI) sugiere infección aguda, pero su producción es breve (alrededor de 3 meses) y la sensibilidad

de la prueba es baja, en comparación con la excelente sensibilidad y especificidad de IgG. Por lo tanto, un resultado negativo de IgM no excluye enfermedad aguda. Si la muestra fue tomada en los primeros 10 a 14 días desde el inicio de los síntomas, con alta sospecha clínica y epidemiológica debería realizarse una nueva determinación.^{2,8,18} Los títulos de IgG también disminuyen con el tiempo. En las primeras etapas, los títulos de IgG e IgM pueden ser bajos, lo que requiere una segunda muestra para el diagnóstico (15-21 días entre ellas).¹⁸

Al igual que lo observado en nuestros datos, en una serie publicada por Armitano y col.,¹⁸ el patrón serológico más comúnmente observado fue IgM e IgG positivas. Debido a que Abarca y col.,⁸ encontraron que 21 de 37 niños tuvieron IgG positiva con IgM negativa, un resultado positivo de IgM podría tener utilidad para el diagnóstico, pero uno negativo no permitiría descartarlo. Es por esto que la IgM no cumple aún con los requisitos para reemplazar la IgG en el diagnóstico.

En inmunocompetentes, la EAG es de pronóstico favorable y autolimitado. El tratamiento es motivo de discusión.^{2,3,9} La EAG típica suele resolver en 2 a 6 meses.

En nuestra serie, se indicó tratamiento antibiótico al 44 %. Impresiona ser un alto porcentaje. Sin embargo, las consultas fueron efectuadas en un hospital de alta complejidad y esto actúa como sesgo, debido a que suelen asistir quienes escapan a la evolución esperada. Las principales causas de inicio del tratamiento fueron las adenopatías persistentes durante al menos 30 días y el síndrome febril. Debido a la evolución natural sin complicaciones y al riesgo de efectos adversos de los antimicrobianos, no se recomienda el tratamiento antibiótico en EAG típica.³ Sería beneficioso en los casos graves y en aquellos con alteraciones inmunológicas.¹⁹

Para infecciones leves a moderadas en inmunocompetentes, el tratamiento más adecuado consiste en analgésicos, calor local y control clínico periódico. Los ganglios pueden aspirarse para aliviar el dolor. No se recomienda la incisión ni el drenaje, debido a la formación de fistulas.³ En nuestra serie, solo 8 niños requirieron drenaje debido a abscesación y dolor. Se observó marcada mejoría a corto plazo.

Al analizar el tipo de antimicrobiano utilizado, las publicaciones mencionan una eficacia que oscila entre el 58 % y el 87 % con rifampicina, ciprofloxacina, gentamicina, azitromicina y

trimetoprima-sulfametoxazol.^{3,20} Un estudio reveló una disminución del 80 % en el volumen de los ganglios en el 50 % de los tratados con azitromicina en comparación con el 7 % de los tratados con placebo. No hubo diferencia en el resultado clínico entre los grupos y no se demostró eficacia para enfermedad diseminada.²¹

Según Margileth, en aquellos con linfadenopatía significativa, se puede considerar el tratamiento con azitromicina durante 5 días.²² Podrían ser eficaces trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacina o rifampicina.^{3,12}

Coincidiendo con dichas publicaciones, en nuestra serie, azitromicina y trimetoprima-sulfametoxazol fueron los más utilizados. No fue posible medir específicamente su eficacia, como así tampoco la disminución del volumen de las adenopatías.

Analizando las fortalezas de nuestro estudio, consideramos fundamental el elevado número de casos, con diagnóstico preciso tomando epidemiología, clínica y exámenes complementarios. Es fundamental recordar que hay escasa evidencia local. Al analizar las debilidades, la más importante es su realización en un centro de alta complejidad el cual no es, muchas veces, el primer sitio de consulta. La evolución y el seguimiento a mediano y largo plazo no pudieron realizarse.

Si bien hay diferencias, muchos de los datos obtenidos coinciden con las publicaciones. Existe la necesidad de continuar con nuevas investigaciones para obtener mayor evidencia científica.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de EAG implica sospecha clínica, nexo epidemiológico y exámenes complementarios. La principal forma de infección correspondería al contacto con gatos cachorros. La EAG típica implica adenomegalias de evolución subaguda localizadas, fundamentalmente, en cabeza y cuello. Debido a la alta frecuencia de compromiso hepatoesplénico, la realización de ecografía abdominal estaría indicada en los niños con EAG más fiebre, especialmente si presentan dolor abdominal y/o hepato- o esplenomegalia. ■

Agradecimientos

Al Dr. Diego Amoedo, coordinador A/C Sector Bajo Riesgo y Bajo Riesgo Vespertino, Área Ambulatoria-Servicio de Clínica, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, por haber participado en la revisión crítica del artículo.

REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Infectología. Bartonella Henselae (Enfermedad por arañazo de gato). En Libro azul de infectología pediátrica. 4a ed. actualizada. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012.págs.480-3.
2. Slaifstein C, Borin N, Monzón Ostoiich M, Merñiez M, et al. Enfermedad por arañazo de gato con compromiso óseo múltiple. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(1):e84-7.
3. Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: Widening spectrum of Bartonella henselae infection. *Pediatrics*. 2008; 121(5):e1413-25.
4. Arisoy ES, Correa AG, Wagner ML, Kaplan SL. Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment. *Clin Infect Dis*. 1999; 28(4):778-84.
5. Cunningham ET, Koehler JE. Ocular bartonellosis. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130(3):340-9.
6. Carithers HA, Margileth AM. Cat-scratch disease: acute encephalopathy and other neurologic manifestations. *Am J Dis Child*. 1991; 145(1):98-101.
7. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14(1):177-207.
8. Abarca K, Winter M, Marsac D, Palma C, et al. Exactitud y utilidad diagnóstica de la IgM en infecciones por Bartonella henselae. *Rev Chilena Infectol*. 2013; 30(2):125-8.
9. Medici Olaso C, García Gariglio L, Ferreira García MI, Giachetto Larraz G, et al. Enfermedad por arañazo de gato: características clínicas en niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(1):42-6.
10. Jackson LA, Perkins BA, Wenger JD. Cat scratch disease in the United States: an analysis of three national databases. *Am J Public Health*. 1993; 83(12):1707-11.
11. Nawrocki CC, Max RJ, Marzec NS, Nelson CA. Atypical Manifestations of Cat-Scratch Disease, United States, 2005–2014. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(7):1438-46.
12. Sandoval A, Reyes F, Prado MA, Peña A, Viviani T. Cat-scratch Disease in the Pediatric Population. 6 years of evaluation and follow-up in the Public Hospital in Chile. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(10):889-93.
13. Solano-Gallego L, Bradley J, Hegarty B, Sigmon B, Breitschwerdt E. Bartonella henselae IgG antibodies are prevalent in dogs from southeastern USA. *Vet Res*. 2004; 35(5):585-95.
14. Ernst E, Qurollo B, Olech C, Breitschwerdt E. Bartonella rochalimae, a newly recognized pathogen in dogs. *J Vet Intern Med*. 2020; 34(4):1447-53.
15. Carithers HA. Cat-scratch disease: an overview based on a study of 1200 patients. *Am J Dis Child*. 1985; 139(11):1124-33.
16. Massei F, Gori L, Macchia P, Maggiore G. The expanded spectrum of bartonellosis in children. *Infect Dis Clin North Am*. 2005; 19(3):691-711.
17. Jacobs RF, Schutze GE. Bartonella henselae as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis*. 1998; 26(1):80-4.
18. Armitano R, Lisa A, Martínez C, Cipolla L, et al. Bartonella henselae: evidencia serológica en pacientes pediátricos con sospecha clínica de enfermedad por arañazo de gato. *Rev Argent Microbiol*. 2018; 50(4):365-8.
19. Santarcangelo S, Sosa R, Dondoglio P, Valle L, Navacchia D. Enfermedad por arañazo de gato como causa de fiebre de origen desconocido. *Rev Chilena Infectol*. 2013; 30(4):441-5.
20. Shorbatli L, Koranyi K, Nahata M. Effectiveness of antibiotic therapy in pediatric patients with cat scratch disease. *Int J Clin Pharm*. 2018; 40(6):1458-61.
21. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, et al. Prospective randomized double-blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17(6):447-52.
22. Margileth AM. Recent advances in diagnosis and treatment of cat scratch disease. *Curr Infect Dis Rep*. 2000; 2(2):141-6.

Cat-scratch disease: Experience in a tertiary care children's hospital

María I. Deregibus^a , Eliana I. Bagnara^a, Ana Buchovsky^b

ABSTRACT

Introduction. *Bartonella henselae* is the etiologic agent in cat-scratch disease. It affects children and young adults. The clinical spectrum is wide; the most common clinical presentation is a solitary lymphadenopathy. The objective of this study was to analyze the epidemiology, clinical features, and course of this disease in a tertiary care hospital in Argentina.

Population and methods. Retrospective, descriptive, and observational study conducted at a tertiary care pediatric hospital from January 1st, 2019 to June 30th, 2021. Children aged 0 to 16 years with compatible clinical signs and symptoms and positive serology were included.

Results. A total of 150 patients were included; their mean age was 7.9 years $\pm$ 3.68. Of them, 68.7% reported having contact with cats. The most common reason for consultation was the presence of solitary lymphadenopathies (84.7%) in the head and neck. Febrile syndrome without source was the reason for consultation in 15.5% of cases, with a pathological abdominal ultrasound scan in 85.7%. IgM and IgG were positive in 88%. With the result of a positive serology test, 44% received antibiotic treatment. Protracted lymphadenopathy was the main reason for antibiotic treatment; the agent most commonly used was azithromycin (42.4%). Fourteen percent (n = 21) required hospitalization.

Conclusions. Diagnosis is based on clinical suspicion, epidemiological history, and complementary testing. Its typical presentation is a solitary enlarged lymph node in the head and neck. Due to the high frequency of hepatosplenic involvement, an abdominal ultrasound scan would be indicated in children with fever.

Key words: *Bartonella henselae*, cat-scratch disease, child, lymphadenopathy, spleen diseases.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02592.eng>

To cite: Deregibus MI, Bagnara EI, Buchovsky A. Cat-scratch disease: Experience in a tertiary care children's hospital. *Arch Argent Pediatr* 2023; 121(1):e202202592.

^a Low Risk Sector; ^b Central Laboratory; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to María I. Deregibus: ine_dere@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-3-2022

Accepted: 6-14-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Bartonella henselae is a Gram-negative bacillus and is the etiologic agent in cat-scratch disease (CSD). It affects children and young adults with a peak between 2 and 14 years old.^{1,2} Domestic cats are the main reservoir hosts. They get the disease through an arthropod (flea) vector. Infection may be acquired from cat scratch or bite, most often kittens.³

The most common clinical hallmark in immunocompetent individuals is a solitary lymphadenopathy associated with fever. In 85% of cases, a single lymph node is involved; being the axillary and epitrochlear lymph nodes the most frequently involved.³

CSD has a wide clinical spectrum. There are less common forms of presentation (10% of cases),^{1,2} most of them consisting of protracted febrile syndrome and hepatosplenic disease.⁴ Bone,² eye,⁵ nervous system,⁶ and heart⁷ involvement has also been described.

Considering the wide spectrum of manifestations, no single criterion should be regarded as the gold standard for diagnosis. Clinical criteria, epidemiological history, and complementary testing are taken into account for the diagnosis.³ Serological techniques based on the detection of specific immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) antibodies have been developed.^{8,9}

According to reports from the American Academy of Pediatrics, the prevalence among children under 18 years of age ranges from 54% to 87% in the United States.¹⁰ In our country, the prevalence is unknown since it is not a notifiable disease.

In the pediatric clinical practice, it is common to see patients with (solitary or multiple) lymphadenopathy of an insidious clinical course that, after performing complementary tests, are attributed to *B. henselae*. Due to the high prevalence of CSD in medical consultation, associated with the few publications reported locally, it is important to determine the different forms of presentation, the reason for consultation, and the need for antibiotic treatment and/or hospitalization.

The objective of this study was to analyze the epidemiology, clinical features, and course of this disease in a tertiary care hospital in Argentina.

POPULATION AND METHODS

Children aged 0 to 16 years old with compatible clinical symptoms and positive serology attending

the Low Risk and Evening Low Risk Sectors of Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan from January 1st, 2019 to June 30th, 2021 were included. The diagnosis was serological when one of the following parameters was observed by indirect immunofluorescence (IFA): a) positive IgM, b) negative IgM with significant IgG levels (cut-off point 1/256) or c) IgG seroconversion at 15–21 days. Children with primary and/or secondary immunodeficiencies were excluded.

Ethical aspects

The research protocol was approved by the Teaching and Research Committee of Hospital Juan P. Garrahan. The development of the protocol was based on the Guidelines for Good Clinical Research Practice. For diagnosis and treatment, the standards of care of our institution were followed. Results were reported to each patient and their parents and/or guardians and the corresponding treatment or follow-up was indicated.

Access to the information of the present study was in accordance with all legal and ethical principles regarding research confidentiality (Act no. 25326 for the Protection of Personal Information). Data collected may not be used for purposes other than those for which they were obtained.

Statistical analysis

A data collection sheet was created in the RedCap database that belongs to Hospital Juan P. Garrahan. For the description of the sample, proportions were used for categorical variables, and mean and standard deviation, or median and interquartile range (IQR), for numerical variables, based on their adjustment or not to normality.

Data were processed using the R i386 version 3.5.0. software.

RESULTS

A total of 150 patients were included; their mean age was 7.9 years $\pm$ 3.68. Of them, 55.3% (n = 83) were male.

During case taking, most of them (68.7%) reported having contact with cats; 77.5% were kittens, and 88.3% were household pets.

The most common reason for consultation was lymphadenopathy (84.7%). Most were found on a single region (91.3%) of the body; mainly on the head and neck (*Table 1*). The median time to consultation was 7 days (IQR: 4–15 days). Fever was present in 24.4%; only 2 had

spleen enlargement. A soft tissue ultrasound scan was performed in 54.3%; abscessed lymphadenopathies were found in 37.7%; 8 (21.1%) required drainage procedures. An abdominal ultrasound scan was requested in 39.4%; it was pathological in 30%. The most common lesions were splenic microabscesses (73.3%). Leukocytosis was present in 91% and thrombocytosis in 18.2% of patients.

Febrile syndrome without source was the reason for consultation in 15.5% (n = 23). The median duration of fever was 13 days (IQR: 7–16 days). Most patients (n = 18) had protracted febrile syndrome. A complete blood count was performed in 22 children; leukocytosis was detected in 6 and thrombocytosis in 5 of 22. CRP level was measured in 20 children; it was found to be elevated in 19. Due to lack of supplies, erythrocyte sedimentation rate was measured in only 10 patients; it was high in 100%. Liver function test was performed in 19 children, but only one had elevated liver enzymes. Abdominal ultrasound scan was performed in 21 children; it was pathological in 18 (85.7%); splenic microabscesses were found in 94.4% (Table 2). Two children had abdominal pain associated with febrile syndrome, both with

splenic microabscesses.

IgM and IgG were positive in most of the children (88%). As for the rest of the serological pattern, in 8% (n = 12) IgM was positive and IgG was negative; in 3.3% (n = 5) IgG seroconverted, and only 1 child who consulted for protracted 21-day long febrile syndrome with neck lymphadenopathy had high IgG titers (1/5120) with negative IgM results.

With the result of a positive serology test, 44% received antibiotic treatment. Protracted lymphadenopathy was the main cause of antibiotic treatment; the agent most frequently used was azithromycin (Tables 3 and 4).

Fourteen percent (n = 21) required hospitalization. Systemic involvement led to the hospitalization in 11 children and abscessed adenitis in 10; 8 out of them required drainage procedures; a residual fistula was found in 1. The median length of stay in days was 6.6 (IQR: 3–17 days).

No major complications or sequelae were observed.

DISCUSSION

Household cats are the main reservoir hosts of *B. henselae*; half of them have antibodies against this bacterium. Transmission to humans usually occurs through cat saliva or scratch.^{2,3,11} In our study, a high prevalence of contact with household kittens was observed. However, the absence of this epidemiological history among children with clinically and serologically diagnosed disease could be due to a sporadic contact, overlooked or not prioritized by the family, or to some other form of infection that has not been determined yet. Some publications report that the flea (*Ctenocephalides felis*), vector responsible for the horizontal transmission of the disease among cats, can, through its bite, infect humans. It is also mentioned that tick bites could transmit the bacteria.¹² Although more common among felines, 10.1% of healthy dogs and 27.2% of sick dogs in the southeast of the United States have

TABLE 1. Location of solitary lymphadenopathies

Location	n (%)
Head and neck	76 (65.5)
Axillary	26 (22.4)
Inguinal	9 (7.8)
Epitrochlear	5 (4.3)

TABLE 2. Pathologic ultrasound findings in children with febrile syndrome without source

Ultrasound finding	n (%)
Splenic microabscesses	10 (55.5)
Splenic and hepatic microabscesses	7 (39)
Hepatic microabscesses	1 (5.5)

TABLE 3. Antibiotic prescribed with a positive serology result

Antibiotic prescribed	n (%)
Azithromycin	28 (42.5)
Trimethoprim/sulfamethoxazole	23 (34.8)
Clindamycin	9 (13.6)
Clarithromycin	5 (7.6)
Cephalexin	1 (1.5)

TABLE 4. Reason for prescribing an antibiotic treatment

Antibiotic prescription	n (%)
Protracted lymphadenopathy	40 (60.6)
Febrile syndrome	13 (19.7)
Systemic involvement	8 (12.1)
Systemic involvement associated with fever	4 (6.1)
Lymphadenopathies associated with fever	1 (1.5)

antibodies against *B. henselae*.¹³ At present, it is unclear whether its presence in canines is of clinical significance to humans.¹⁴

When analyzing the forms of presentation, differences between our local experience and publications were observed. According to Florin et al.,³ the most common clinical presentation in immunocompetent individuals is a solitary lymphadenopathy associated with fever. In most cases a single lymph node is involved; being the axillary and epitrochlear lymph nodes the most frequently involved.¹² This is scientifically supported by a case series of 1200 patients published by Carithers et al.¹⁵

In our study, 65.5% had a solitary lymphadenopathy in the head and neck with a high incidence of splenic microabscesses. This would justify performing an abdominal ultrasound scan in this population. Inoculation papules close to the lymphadenopathy site were detected in 8 children. The difference in the location of lesions could be due to the local habit of holding the animals in our arms and sleeping with them. This would lead to the presence of lesions in the head and neck with the development of regional lymph node enlargement. Due to the high rate of patients with CSD and lymphadenopathy in our hospital, at the Department of Imaging Studies, when suspicious ultrasound features are observed, an abdominal ultrasound scan is performed to confirm or rule out the presence of hepatic and/or splenic microabscesses. This would account for the high frequency of splenic lesions.

A high prevalence of abscessed lymphadenopathies requiring drainage was observed in 21.1%, while that described in the literature is 10%.¹⁶ *B. henselae* is increasingly recognized as a cause of protracted febrile syndrome (PFS) and clinically evident fever without source (FWS) in children.³ A study identified *B. henselae* as the third leading infectious cause of PFS after Epstein-Barr virus. *B. henselae* was found to be responsible for 5% of cases out of 146 children with PFS. The history of exposure to cats was not consistently observed, suggesting that it should be taken into account in the initial assessment of PFS, regardless of the epidemiological history.¹⁷

It is worth noting that the number of children with PFS observed in our population (12.6%) was high, probably due to the high rate of clinical suspicion motivated by consultation in a tertiary care hospital after visiting primary care centers. It is important to consider the high prevalence of

splenic microabscesses to determine the need for complementary testing and treatment, since it is higher than that published so far. Jacobs et al.,¹⁷ found that 30% of PFS cases caused by *B. henselae* had hepatosplenic involvement. Nawrocki et al.,¹¹ conducted a retrospective search from 2005 to 2014 for patients with CSD; it was found that 4759 children were less than 14 years old. This population represented 36.2% of the diagnoses of atypical disease and had a higher risk of hepatosplenic involvement (RR: 1.76; 95% CI: 1.04-2.99) compared to those older than 15 years.

Based on the above, *B. henselae* should always be considered as a possible diagnosis in children with PFS and FWS, as well as in patients with fever and abdominal pain.^{3,9} Liver or splenic involvement can be identified by abdominal scans. Although computed tomography is the recommended study, an ultrasound scan performed by qualified medical personnel has a high yield and is useful for follow-up.⁹

The isolation of *Bartonella* in culture is difficult. Because of the slow growth and low sensitivity, it is of little use in clinical practice.^{3,8,9} Serological techniques based on the detection of specific IgG and IgM antibodies have been developed. The main methods used are the indirect fluorescence assay (IFA) and enzyme-linked immunoassay (ELISA).^{3,8} Sensitivities vary according to the antigen, test procedures and cut-off point. The U.S. Centers Disease Control and Prevention recommend IgG detection by IFA, with a reported sensitivity of 88-100% and a specificity of 92-98%.⁸ The recommended cut-off point is 1:64; some consider titers greater than 1:256 as an indicator of acute disease. IgM sensitivity ranges from 71.4% to 95%. Sensitivity is lower with ELISA technique than with IFA (73% vs. 93%).^{8,18}

Timing of serological detection of antibodies is important to determine acute infection. A positive IgM (IFA) result will suggest an acute infection, but IgM production is brief (about 3 months) and the sensitivity of the test is low compared to the excellent IgG sensitivity and specificity. Therefore, a negative IgM result does not rule out acute disease. If the sample was taken within the first 10 to 14 days from the onset of symptoms, with high clinical and epidemiological suspicion, a new test should be performed.^{2,8,18} IgG titers also decrease over time. In early stages, IgG and IgM titers may be low, hence a second sample is required for diagnosis (15-21 days apart).¹⁸

Consistent with our observations, in a series

published by Armitano et al.,¹⁸ the most commonly observed serological pattern was the double-positive (IgG- and IgM-positive). Since Abarca et al.,⁸ found that 21 of 37 children were IgG positive and IgM negative, a positive IgM result could be useful for diagnosis, but a negative IgM result does not preclude it. Therefore, IgM does not yet meet the requirements to replace IgG for the diagnosis.

In immunocompetent patients, CSD has a favorable, self-limited prognosis. Treatment is a matter of discussion.^{2,3,9} Typical CSD usually resolves in 2 to 6 months.

In our series, 44% of patients were prescribed antibiotic treatment, an impressively high percentage. However, consultations occurred in a tertiary care hospital and this is a bias, since those who usually seek consultation are the ones who do not follow the expected course. The main causes for treatment initiation were persistent lymphadenopathies for at least 30 days and febrile syndrome. Considering the natural course of the disease without complications and the risk of adverse effects of antimicrobials, antibiotic treatment is not recommended in typical CSD.³ Antibiotic treatment would be beneficial in severe cases and in those with immunological disorders.¹⁹

For mild to moderate infections in immunocompetent patients, the most appropriate treatment consists of analgesics, local heat applications, and periodic clinical follow-up. Excess fluid can be removed from lymph nodes to ease pain. Incision and drainage are not recommended due to fistula formation.³ In our series, only 8 children required drainage due to abscedation and pain. A marked short-term improvement was observed.

When analyzing the type of antimicrobials used, publications mention an efficacy ranging from 58% to 87% with rifampicin, ciprofloxacin, gentamicin, azithromycin, and trimethoprim-sulfamethoxazole.^{3,20} A study showed an 80% decrease in lymph node volume in 50% of those patients treated with azithromycin compared to 7% of those treated with placebo. There was no difference in the clinical outcome between the groups and no efficacy was demonstrated for disseminated disease.²¹

According to Margileth, in those patients with significant lymphadenopathy, a 5-day long treatment with azithromycin should be considered.²² Trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin or rifampicin could be effective.^{3,12}

Consistent with these publications, in our series, azithromycin and trimethoprim-sulfamethoxazole were the most commonly used agents. It was not possible to accurately determine their efficacy, nor was it possible to measure the decrease in lymph node volume.

In analyzing the strengths of our study, we consider that the high number of cases is fundamental, with an accurate diagnosis based on epidemiology, clinical criteria, and complementary testing. It is essential to remember that the local evidence is scarce. When analyzing the weaknesses, the most important one is that the study was conducted at a tertiary care hospital, which is often not the first place of consultation. Mid- and long-term course and follow-up could not be evaluated.

Although there are differences, much of the data obtained is consistent with the publications. Further research is needed to obtain more scientific evidence.

CONCLUSIONS

CSD diagnosis is based on clinical suspicion, epidemiological history, and complementary testing. The main form of infection would correspond to contact with kittens. Typical CSD consists of subacute lymph node enlargement mainly in the head and neck. Based on the high incidence of hepatosplenic involvement, an abdominal ultrasound scan would be indicated in children with CSD and fever, especially if they have abdominal pain and/or liver or spleen enlargement. ■

Acknowledgments

We would like to thank Diego Amoedo, M.D., coordinator of Low Risk and Evening Low Risk Sectors, Outpatient Area-Department of Clinical Pediatrics, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, for having participated in the critical review of this article.

REFERENCES

1. Comité Nacional de Infectología. Bartonella Henselae (Enfermedad por arañazo de gato). In Libro azul de infectología pediátrica. Updated 4a ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012. Pages.480-3.
2. Slaifstein C, Borin N, Monzón Ostioich M, Merñiez M, et al. Enfermedad por arañazo de gato con compromiso óseo múltiple. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(1):e84-7.
3. Florín TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: Widening spectrum of Bartonella henselae infection. *Pediatrics*. 2008; 121(5):e1413-25.
4. Arisoy ES, Correa AG, Wagner ML, Kaplan SL. Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment. *Clin Infect Dis*. 1999;

- 28(4):778-84.
5. Cunningham ET, Koehler JE. Ocular bartonellosis. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130(3):340-9.
6. Carithers HA, Margileth AM. Cat-scratch disease: acute encephalopathy and other neurologic manifestations. *Am J Dis Child*. 1991; 145(1):98-101.
7. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14(1):177-207.
8. Abarca K, Winter M, Marsac D, Palma C, et al. Exactitud y utilidad diagnóstica de la IgM en infecciones por *Bartonella henselae*. *Rev Chilena Infectol*. 2013; 30(2):125-8.
9. Medici Olaso C, García Gariglio L, Ferreira García MI, Giachetto Larraz G, et al. Enfermedad por arañazo de gato: características clínicas en niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(1):42-6.
10. Jackson LA, Perkins BA, Wenger JD. Cat scratch diseases in the United States: an analysis of three national databases. *Am J Public Health*. 1993; 83(12):1707-11.
11. Nawrocki CC, Max RJ, Marzec NS, Nelson CA. Atypical Manifestations of Cat-Scratch Disease, United States, 2005–2014. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(7):1438-46.
12. Sandoval A, Reyes F, Prado MA, Peña A, Viviani T. Cat-scratch Disease in the Pediatric Population. 6 years of evaluation and follow-up in the Public Hospital in Chile. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(10):889-93.
13. Solano-Gallego L, Bradley J, Hegarty B, Sigmon B, Breitschwerdt E. *Bartonella henselae* IgG antibodies are prevalent in dogs from southeastern USA. *Vet Res*. 2004; 35(5):585-95.
14. Ernst E, Quorllo B, Olech C, Breitschwerdt E. *Bartonella rochalimae*, a newly recognized pathogen in dogs. *J Vet Intern Med*. 2020; 34(4):1447-53.
15. Carithers HA. Cat-scratch disease: an overview based on a study of 1200 patients. *Am J Dis Child*. 1985; 139(11):1124-33.
16. Massei F, Gori L, Macchia P, Maggiore G. The expanded spectrum of bartonellosis in children. *Infect Dis Clin North Am*. 2005; 19(3):691-711.
17. Jacobs RF, Schutze GE. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis*. 1998; 26(1):80-4.
18. Armitano R, Lisa A, Martínez C, Cipolla L, et al. *Bartonella henselae*: evidencia serológica en pacientes pediátricos con sospecha clínica de enfermedad por arañazo de gato. *Rev Argent Microbiol*. 2018; 50(4):365-8.
19. Santarcangelo S, Sosa R, Dondoglio P, Valle L, Navacchia D. Enfermedad por arañazo de gato como causa de fiebre de origen desconocido. *Rev Chilena Infectol*. 2013; 30(4):441-5.
20. Shorbatli L, Koranyi K, Nahata M. Effectiveness of antibiotic therapy in pediatric patients with cat scratch disease. *Int J Clin Pharm*. 2018; 40(6):1458-61.
21. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, et al. Prospective randomized double-blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17(6):447-52.
22. Margileth AM. Recent advances in diagnosis and treatment of cat scratch disease. *Curr Infect Dis Rep*. 2000; 2(2):141-6.

Anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en personal de salud de un hospital pediátrico

Alejandra Svartz^a, María J. Rial^a, Claudia Insúa^b, Graciela Stedile^b, Emilce Haleblan^a, Agustina Peverini^c, Oscar Brunetto^b

RESUMEN

Introducción. En Argentina, el personal de salud ha sido el primero en vacunarse contra COVID-19, pero todavía existen pocos datos sobre la producción de anticuerpos IgG anti-S.

Objetivos. Evaluar IgG específica contra glicoproteína *spike* del SARS-CoV-2 (IgG anti-S) posvacunación en personal de un hospital pediátrico. Explorar la asociación entre presencia de dichos anticuerpos, edad y antecedente de infección previa.

Población y métodos. Estudio transversal que incluyó 193 trabajadores vacunados con los dos componentes de la vacuna Sputnik V. Se pesquisó el título de IgG anti-S y se registraron edad, antecedente de infección previa por SARS-CoV-2 y fecha de la vacunación.

Resultados. El 98,6 % de los sujetos generó IgG anti-S. El título fue mayor en quienes habían cursado infección previamente ($p < 0,001$), pero no hubo relación con la edad de los sujetos.

Conclusión. Aportamos datos de generación de anticuerpos IgG anti-S posvacunación en personal de salud de un hospital pediátrico y exploramos algunos predictores.

Palabras clave: COVID-19, prueba serológica para COVID-19, vacunas contra la COVID-19, personal de salud.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02595>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02595.eng>

Cómo citar: Svartz A, Rial MJ, Insúa C, Stedile G, et al. Anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en personal de salud de un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202595.

^a División Laboratorio Central, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b División Endocrinología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^c Laboratorio TCBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Alejandra Svartz: alesvartz@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-2-2022

Aceptado: 25-6-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El personal de salud es una población estratégica para sostener adecuadamente el funcionamiento y la respuesta del sistema sanitario frente a una pandemia y su protección es fundamental.¹

Según el Ministerio de Salud argentino, en este grupo se registraban 63 837 casos de COVID-19 acumulados al 11 de diciembre de 2020, lo cual representaba el 4,3 % del total de casos del país.²

Desde enero de 2021, Argentina decidió vacunar contra la COVID-19 en primer término a los trabajadores de salud, según un esquema de prioridades por exposición y función estratégica.²

La vacuna Sputnik V usa vectores recombinantes de adenovirus 26 y adenovirus 5 que contienen el material genético para la expresión de la proteína S de SARS-CoV-2. El esquema de vacunación incluye dos dosis, con un intervalo de al menos 21 días entre ambas. Los anticuerpos desarrollados se consideran neutralizantes y confieren inmunidad frente a la infección viral.³

Estudiar las características y el curso temporal de la respuesta de anticuerpos desarrollados con la vacunación brinda importante información sobre la capacidad de protección generada por el esquema propuesto. Con esta finalidad, se evaluó la producción de anticuerpos IgG anti-S en personal de un hospital pediátrico. Además, analizamos la asociación entre la magnitud del título de anticuerpos, la edad de los sujetos y el antecedente de infección previa a la vacunación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

Estudio transversal que incluyó 193 trabajadores del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE) vacunados con dos dosis de Sputnik V, según el esquema

establecido. El tiempo mínimo entre la segunda dosis y la toma de muestra para el dosaje de IgG anti-S fue de 14 días. Fueron excluidos sujetos inmunocomprometidos por enfermedades preexistentes o por tratamiento inmunosupresor.

Métodos

La determinación de IgG anti-S en suero se realizó mediante quimioluminiscencia automatizada (MAGLUMI 2019-nCoV IgG anti-RBD semicuantitativo [SNIBE]).

Además, se administró un cuestionario para registrar fecha de nacimiento y de vacunación, y antecedente de infección previa por SARS-CoV-2.

Consideraciones estadísticas

Se evaluó ajuste a normalidad de la distribución de valores de IgG anti-S (prueba de Kolmogorov-Smirnov) y se determinó mediana e intervalo intercuartílico (IIC). Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis para comparar niveles de anticuerpos entre diferentes grupos. Nivel de significación: $p < 0,05$. El procesamiento de datos se efectuó con IBM SPSS Statistics 20.0.

Consideraciones éticas

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética en Investigación del HGNPE. Se obtuvo consentimiento informado de cada participante.

RESULTADOS

Se incluyeron 193 sujetos, con una edad promedio de 43,5 años $\pm$ 15,4 años; el 18,1 % eran hombres. Treinta y seis sujetos (18,2 %) reportaron infección previa por SARS-CoV-2 (Tabla 1).

El intervalo entre la segunda dosis de la vacuna y la obtención de la muestra tuvo una mediana de 83 días (IIC: 64-111).

TABLA 1. Nivel de anticuerpos (IgG anti-S) en la población estudiada. Distribución según tiempo transcurrido desde la vacunación y antecedente de infección previa por SARS-CoV-2 (n = 193)

Días posvacunación	Infección previa		p^*
	Sí (n = 36)	No (n = 157)	
<60	300,7 (172,2-692,1)	63,7 (25,2-92,7)	0,004
60-90	160,5 (69,4-488,5)	27,6 (15,4-61,8)	<0,001
>90	110,4 (66,6-255,6)	18,1 (8,2-39,7)	<0,001

*Prueba de la U de Mann Whitney.

Los valores corresponden a UA/ml. Están expresados en mediana e intervalo intercuartílico

El 98,96 % (IC95 %: 96-99) de la población estudiada generó anticuerpos IgG anti-S. Solamente dos sujetos mostraron nivel inferior al valor de detección del método (0,57 y 0,79 UA/ml, respectivamente; corte: 1,00 UA/ml).

La mediana de título de anticuerpos en la población estudiada fue 37,2 UA/ml (IIC: 14,6-80,1). Fue significativamente mayor en los que habían cursado infección previa que en aquellos que no lo hicieron (163, IIC: 69,8-469,1 UA/ml vs. 26,2, IIC: 11,6-61,2 UA/ml).

Debido a la amplia variación en el tiempo transcurrido entre la aplicación de la segunda dosis y la toma de la muestra, la población se estratificó en intervalos de tiempo: menos de 60 días posvacunación, entre 60 y 90 días, y más de 90 días. No se observaron diferencias en el nivel de IgG anti-S (74,1, IIC: 29-181,5; 47,6, IIC: 18,8-86,7; y 21,7, IIC: 9,4-57,1 respectivamente; $p = 0,1$).

Para evaluar probables variaciones en la producción de anticuerpos en función de la edad, estratificamos a la población en cuatro grupos: <30 años, 30-39 años, 40-49 años y >49 años. No se observaron diferencias significativas en el nivel de IgG anti-S según la edad (35,4, IIC: 13,9-77,5; 41,6, IIC: 13,8-83,5; 23,7, IIC: 13,9-61,8; y 47,8, IIC: 15,3-95,7 respectivamente; $p = 0,3$).

Se encontró un mayor nivel de anticuerpos en mujeres que en hombres, de escasa magnitud, pero con significación estadística (39,9 UA/ml, IIC: 16,8-85,2 vs. 23,3 UA/ml, IIC 7,3-65,3; $p = 0,04$).

Al estratificar la población por edad y tiempo posvacunación, observamos valores significativamente mayores de anticuerpos en aquellos con antecedentes de infección previa (Tablas 1 y 2).

DISCUSIÓN

La generación de anticuerpos es una de las respuestas inmunológicas producidas por la vacunación, y la evaluación temporal de dicha respuesta es indicativa de la cinética de tal producción. Variables como el tiempo transcurrido desde la aplicación de la segunda dosis del esquema de vacunación o la edad de los sujetos podrían condicionar de algún modo el nivel de anticuerpos producidos. En este estudio, la proporción de la población que generó anticuerpos IgG anti-S fue el 98,96 %, similar al observado en estudios con poblaciones diferentes y otras metodologías analíticas.⁴⁻⁶

La estratificación de los participantes en intervalos de tiempo posvacunación permitió verificar la magnitud de anticuerpos en función de dichos intervalos. Este resultado es el balance entre la generación y el proceso fisiológico normal de depuración de anticuerpos con el paso del tiempo. La mayor respuesta observada en los sujetos vacunados dentro de los 60 días previos, en relación con los que tuvieron tiempos de evaluación más prolongados, sería indicativa del balance previamente mencionado. Los resultados de este estudio concuerdan con datos previos que demuestran que los títulos de anticuerpos desarrollados luego de la segunda dosis fueron significativamente superiores en personas con contacto previo con el virus.^{5,7}

Con respecto a la adecuada capacidad de respuesta humoral por parte del sistema inmune, sabemos que se incrementa lentamente desde la niñez, alcanza el máximo en el adulto joven y luego disminuye. La inmunosenescencia, fenómeno inexorable, no tiene una fecha fija de inicio y para su evaluación es necesaria una evaluación más completa del sistema inmune,

TABLA 2. Nivel de anticuerpos (IgG anti-S) en la población estudiada. Distribución según edad de los sujetos y antecedente de infección previa por SARS-CoV-2 (n = 193)

Edad de los sujetos (años)	Infección previa		p^*
	Sí (n = 36)	No (n = 157)	
<30	149,2 (75,8-237,1)	31,1 (13,8-72,6)	0,01
30-39	209,3 (52,3-722,9)	27,2 (9,6-53,2)	<0,001
40-49	115,5 (43,4-395,9)	18,9 (10,9-38,8)	<0,001
>49	171,9 (121,4-727)	28,4 (12,1-75,7)	<0,001

*Prueba de la U de Mann Whitney.

Los valores corresponden a UA/ml. Están expresados en mediana e intervalo intercuartílico

teniendo en cuenta la respuesta celular efectora y de memoria, y no solamente la producción de anticuerpos. Independientemente del concepto previo, en este trabajo, no observamos diferencias significativas en la producción de anticuerpos entre los sujetos de diferentes edades, aunque el límite superior de la edad de nuestra población fue 67 años, y no es conveniente extrapolar la conclusión a sujetos mayores. Estudios previos tampoco encontraron correlación entre la respuesta IgG anti-S y la edad, lo que sugiere que esta variable no sería determinante en la respuesta de anticuerpos en cohortes de individuos sanos y dentro de cierto rango etario.^{8,9}

En este trabajo, además de las condiciones estudiadas previamente, también evaluamos la posible relación entre el nivel de anticuerpos y el sexo de los participantes, basados en informes que sugerían mayor susceptibilidad de los varones a cuadros graves de COVID-19.¹⁰⁻¹² Nosotros encontramos una diferencia significativa en este punto, pero de una magnitud cuya implicancia clínica debería evaluarse.

El estudio presenta la limitación de haberse desarrollado en una muestra de conveniencia, que incluyó 193 de los casi 1800 trabajadores del HGNPE. La invitación se cursó a todo el personal y se incluyeron los primeros sujetos que se ofrecieron, hasta completar la muestra. Otras limitaciones son la subjetividad del dato de infección previa basado en referencia personal y la variabilidad en el tiempo posvacunación al determinar anticuerpos.

Sin embargo, este estudio aporta datos locales sobre un fenómeno que afectó profundamente a la sociedad.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados realizan un aporte a los relevamientos serológicos para conocer la respuesta inmunogénica posvacunación en diferentes cohortes, agregando evidencia para futuras decisiones sanitarias. ■

Agradecimiento

Los autores agradecen a Fernando Torres, Paula Domínguez, Eduardo Gaddi y Jeanette Balbaryski por su colaboración en el desarrollo de este estudio.

REFERENCIAS

1. Labetoulle R, Detoc M, Gagnaire J, Berthelot P, et al. COVID-19 in health-care workers: lessons from SARS and MERS epidemics and perspectives for chemoprophylaxis and vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2020; 19(10):937-47.
2. Argentina. Ministerio de Salud. Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 en Argentina. 2020. [Acceso: 27 de junio de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-05/presentacion-lineamientos-tecnicos-vacuna-covid19.pdf>
3. Barouch DH, Kik SV, Weverling GJ, Dilan R, et al. International seroepidemiology of adenovirus serotypes 5, 26, 35, and 48 in pediatric and adult populations. *Vaccine*. 2011; 29(32):5203-9.
4. Lu S. Heterologous prime-boost vaccination. *Curr Opin Immunol*. 2009; 21(3):346-51.
5. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021; 397(10275):671-81.
6. Rossi AH, Ojeda DS, Varese A, Sanchez L, et al. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose. *Cell Rep Med*. 2021; 2(8):100359.
7. González S, Olszevicki S, Salazar M, Calabria A, et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina. *E Clinical Medicine*. 2021; 40:101126.
8. Salvagno GL, Henry BM, Pighi L, De Nitto S, et al. Monitoring of the immunogenic response to Pfizer BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in healthcare workers with Scribe SARS-CoV-2S-RBD IgG chemiluminescent immunoassay. *Clin Chem Lab Med*. 2021; 59(10):e377-9.
9. Padoan A, Dall'Olmo L, Della Rocca F, Barbaro F, et al. Antibody response to first and second dose of BNT162b2 in a cohort of characterized healthcare workers. *Clin Chim Acta*. 2021; 519:60-3.
10. Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine*. 2021; 71(1):3-8.
11. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020; 8:152.
12. Raimondi F, Novelli L, Ghirardi A, Russo FM, et al. Covid-19 and gender: lower rate but same mortality of severe disease in women-an observational study. *BMC Pulm Med*. 2021; 21(1):96.

SARS-CoV-2 antibodies among health care workers from a children's hospital

Alejandra Svartz^a, María J. Rial^a, Claudia Insúa^b, Graciela Stedile^b, Emilce Haleblan^a, Agustina Peverini^c, Oscar Brunetto^b

ABSTRACT

Introduction. In Argentina, health care workers have been the first ones to receive the COVID-19 vaccine, but there are still few data on the production of anti-S IgG antibodies.

Objectives. To assess specific IgG against the SARS-CoV-2 spike protein (anti-S IgG) after the vaccination of health care workers from a children's hospital. To explore the association between the presence of these antibodies, age, and history of prior infection.

Population and methods. Cross-sectional study in 193 workers who received both doses of the two-component Sputnik V vaccine. The anti-S IgG antibody titer was measured and age, history of prior SARS-CoV-2 infection, and date of vaccination were recorded.

Results. Anti-S IgG antibodies were produced in 98.6% of the subjects. The titer was higher in those with prior infection ($p < 0.001$), but no relationship was established with subjects' age.

Conclusion. We provide data on post-vaccination production of IgG anti-S antibodies among health care workers from a children's hospital and explore some predictors.

Key words: COVID-19, COVID-19 serological test, COVID-19 vaccines, health care workers.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02595>.eng

To cite: Svartz A, Rial MJ, Insúa C, Stedile G, et al. SARS-CoV-2 antibodies among health care workers from a children's hospital. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202595.

^a Central Laboratory Department, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina; ^b Department of Endocrinology, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina; ^c TCBA Laboratory, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Alejandra Svartz: alesvartz@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-6-2022

Accepted: 6-25-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No derivatives license 4.0 International. Attribution- allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial- Only noncommercial uses of the work are permitted. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

The population of health care workers plays a strategic role to adequately sustain the functioning and response of the health care system in the face of a pandemic, and protecting them is essential.¹

According to the National Ministry of Health of Argentina, 63 837 cumulative cases of COVID-19 had been registered in this group until December 11th, 2020, which accounted for 4.3% of the total number of cases in our country.²

As of January 2021, Argentina decided health care workers should be vaccinated against COVID-19 in the first instance, according to a prioritization scheme by exposure and strategic role.²

The Sputnik V vaccine uses recombinant adenovirus 26 and adenovirus 5 vectors that contain the genetic material for the expression of the SARS-CoV-2 S-protein. The vaccination schedule includes 2 doses, with an interval of at least 21 days between doses. Developed antibodies are considered neutralizing antibodies and confer immunity to viral infection.³

The study of the characteristics and time course of the antibody response developed with vaccination provides important information on the protective capacity elicited by the proposed schedule. For this purpose, we assessed the production of anti-S IgG antibodies among workers from a children's hospital. In addition, we analyzed the association among the magnitude of antibody titers, subjects' age, and a history of prior infection before the vaccination.

MATERIAL AND METHODS

Population

This was a cross-sectional study in 193 health care workers from Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE) who received 2 doses of the Sputnik V vaccine as per the

established schedule. The minimum time between the second dose and sample collection for anti-S IgG antibody determination was 14 days. Immunocompromised subjects due to pre-existing diseases or immunosuppressive treatment were excluded.

Methods

The determination of anti-S IgG antibodies in serum was performed by automated chemiluminescence (semi-quantitative MAGLUMI® SARS-CoV-2 S-RBD IgG [SNIBE]).

In addition, a questionnaire was administered to record the date of birth and vaccination and the history of prior SARS- CoV-2 infection.

Statistical considerations

The adjustment to normality of the distribution of anti-S IgG values was assessed (Kolmogorov-Smirnov test), and median and interquartile range (IQR) were determined. The Mann-Whitney U test and the Kruskal-Wallis test were used to compare antibody titers among different groups. Significance level: $p < 0.05$. IBM SSPS Statistics 20.0 was used for data processing.

Ethical considerations

The study was authorized by the Ethics and Research Committee of HGNPE. The informed consent of all participants was obtained.

RESULTS

A total of 193 subjects were included; their average age was 43.5 years $\pm$ 15.4 years; 18.1% were males. Prior SARS-CoV-2 infection was reported in 36 subjects (18.2%) (Table 1).

The median interval between the second vaccine dose and sample collection was 83 days (IQR: 64–111).

Anti-S IgG antibodies developed in 98.96% (95% confidence interval: 96–99) of the study

TABLE 1. Antibody titer (anti-S IgG) in the study population. Distribution by time elapsed since vaccination and history of prior SARS-CoV-2 infection (n = 193)

Days after vaccination	Prior infection		p^*
	Yes (n = 36)	No (n = 157)	
< 60	300.7 (172.2–692.1)	63.7 (25.2–92.7)	0.004
60–90	160.5 (69.4–488.5)	27.6 (15.4–61.8)	< 0.001
> 90	110.4 (66.6–255.6)	18.1 (8.2–39.7)	< 0.001

*Mann Whitney U test.

The values correspond to AU/mL. They are expressed as median and interquartile range.

population. Only 2 subjects had a titer below the test detection value (0.57 and 0.79 AU/mL, respectively; cut-off: 1.00 AU/mL).

The median antibody titer in the study population was 37.2 AU/mL (IQR: 14.6–80.1). It was significantly higher in subjects with a history of prior infection compared to those who did not have COVID-19 before (163, IQR: 69.8–469.1 AU/mL versus 26.2, IQR: 11.6–61.2 AU/mL).

Due to the wide variation in the time elapsed between the second dose and sample collection, the population was stratified into time intervals: less than 60 days after vaccination, between 60 and 90 days after vaccination, and more than 90 days after vaccination. No differences were observed in anti-S IgG antibody titers (74.1, IQR: 29–181.5; 47.6, IQR: 18.8–86.7; and 21.7, IQR: 9.4–57.1, respectively; $p = 0.1$).

To assess probable variation in antibody production based on age, the population was stratified into 4 groups: < 30 years, 30–39 years, 40–49 years, and > 49 years. No significant differences were observed in anti-S IgG antibody titers based on age (35.4, IQR: 13.9–77.5; 41.6, IQR: 13.8–83.5; 23.7, IQR: 13.9–61.8; and 47.8, IQR: 15.3–95.7, respectively; $p = 0.3$).

Females showed a higher antibody titer than males; this was a small but statistically significant difference (39.9 AU/mL, IQR: 16.8–85.2 versus 23.3 AU/mL, IQR: 7.3–65.3; $p = 0.04$).

Once the population was stratified by age and time after vaccination, significantly higher antibody levels were observed in those with a history of prior infection (*Tables 1 and 2*).

DISCUSSION

The production of antibodies is one of the immune responses resulting from vaccination, and the time assessment of this response is

indicative of the kinetics of such production. Variables such as the time elapsed since the administration of the second dose or subjects' age could somehow condition the level of antibodies produced. In this study, 98.96% of the population generated anti-S IgG antibodies, a proportion similar to that observed in studies with different populations and other analytical methodologies.^{4–6}

The stratification of participants into intervals of time after vaccination allowed us to verify the magnitude of antibodies based on these intervals. This is the result of a balance between antibody production and the normal physiological process of antibody clearance over time. The greater response observed in subjects vaccinated within the prior 60 days compared to those with longer assessment intervals would be indicative of the balance mentioned above. The results of this study are consistent with previous data showing that antibody titers developed after the second dose were significantly higher in subjects with prior infections.^{5,7}

Regarding the adequate humoral immune response, it is known that it increases slowly since childhood, reaches its maximum level in young adulthood, and then decreases. Immunosenescence, an inexorable phenomenon, does not have a fixed starting date, and a more complete assessment of the immune system is necessary to study it, taking into account the effector and memory cell response, and not only the production of antibodies. Regardless of the concept mentioned before, in this study, we did not observe significant differences in antibody production among subjects of different ages, although the upper age limit of our population was 67 years, and it would not be appropriate to extrapolate this conclusion to older subjects. Previous studies also found no correlation

Table 2. Antibody titer (anti-S IgG) in the study population. Distribution by age and history of prior SARS-CoV-2 infection (n = 193)

Days after vaccination	Prior infection		p^*
	Yes (n = 36)	No (n = 157)	
< 30	149.2 (75.8–237.1)	31.1 (13.8–72.6)	0.01
30–39	209.3 (52.3–722.9)	27.2 (9.6–53.2)	< 0.001
40–49	115.5 (43.4–395.9)	18.9 (10.9–38.8)	< 0.001
> 49	171.9 (121.4–727)	28.4 (12.1–75.7)	< 0.001

*Mann Whitney U test.

The values correspond to AU/mL. They are expressed as median and interquartile range.

between anti-S IgG response and age, suggesting that this variable would not be a determining factor in the antibody response in cohorts of healthy individuals and within a certain age range.^{8,9}

In this study, in addition to the previously studied conditions, we also assessed the potential relation between the level of antibodies and subjects' sex, based on reports suggesting that males had a greater susceptibility to severe COVID-19.^{10–12} We found a significant difference in this regard, but given its size, its clinical implication should be assessed.

A limitation of this study is that it was carried out in a convenience sample, which included 193 of the almost 1800 workers of the HGNPE. All health care workers were invited to participate and the first subjects who volunteered were included, until the sample was complete. Other limitations include the subjectivity of the information about prior infection because it was based on personal reference and the variability in the time after vaccination when measuring antibodies.

Nevertheless, this study provides local data on a phenomenon that profoundly affected society.

CONCLUSION

Our results contribute to serological reports to determine the post-vaccination immunogenicity in different cohorts, adding evidence for future health decisions. ■

Acknowledgments

The authors would like to thank Fernando Torres, Paula Domínguez, Eduardo Gaddi, and Jeanette Balbaryski for their help developing this study.

REFERENCES

1. Labetoulle R, Detoc M, Gagnaire J, Berthelot P, et al. COVID-19 in health-care workers: lessons from SARS and MERS epidemics and perspectives for chemoprophylaxis and vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2020; 19(10):937-47.
2. Argentina. Ministerio de Salud. Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 en Argentina. 2020. [Accessed on: June 27th, 2022]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-05/presentacion-lineamientos-tecnicos-vacuna-covid19.pdf>
3. Barouch DH, Kik SV, Weverling GJ, Dilan R, et al. International seroepidemiology of adenovirus serotypes 5, 26, 35, and 48 in pediatric and adult populations. *Vaccine*. 2011; 29(32):5203-9.
4. Lu S. Heterologous prime-boost vaccination. *Curr Opin Immunol*. 2009; 21(3):346-51.
5. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021; 397(10275):671-81.
6. Rossi AH, Ojeda DS, Varese A, Sanchez L, et al. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose. *Cell Rep Med*. 2021; 2(8):100359.
7. González S, Olszevicki S, Salazar M, Calabria A, et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina. *E Clinical Medicine*. 2021; 40:101126.
8. Salvagno GL, Henry BM, Pighi L, De Nitto S, et al. Monitoring of the immunogenic response to Pfizer BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in healthcare workers with Snibe SARS-CoV-2 S-RBD IgG chemiluminescent immunoassay. *Clin Chem Lab Med*. 2021; 59(10):e377-9.
9. Padoan A, Dall'Olmo L, Della Rocca F, Barbaro F, et al. Antibody response to first and second dose of BNT162b2 in a cohort of characterized healthcare workers. *Clin Chim Acta*. 2021; 519:60-3.
10. Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine*. 2021; 71(1):3-8.
11. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020; 8:152
12. Raimondi F, Novelli L, Ghirardi A, Russo FM, et al. Covid-19 and gender: lower rate but same mortality of severe disease in women-an observational study. *BMC Pulm Med*. 2021; 21(1):96.

Decisiones en reanimación y cuidados de fin de vida en neonatos. Aspectos bioéticos (parte I)

Gonzalo Mariani^a , Marcela Arimany^b 

RESUMEN

La manera de enfrentar la muerte de un recién nacido requiere formación y reflexiones sobre el proceso de toma de decisiones de fin de vida, la comunicación con la familia y los cuidados que se proveerán. El objetivo de este artículo es profundizar aspectos salientes de bioética neonatal aplicadas a situaciones de fin de vida en recién nacidos. En la primera parte, se exponen nociones de futilidad terapéutica, criterios de adecuación de cuidados, derechos de pacientes y de su familia, y conceptos acerca del valor de la vida. En la segunda parte, se analizan las situaciones que ameritan la consideración de adecuación de cuidados y se profundizan aspectos de la comunicación y el complejo proceso de toma de decisiones de fin de vida en recién nacidos.

Palabras clave: recién nacido, bioética, toma de decisiones, cuidado terminal.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02635>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02635.eng>

Cómo citar: Mariani G, Arimany M. Decisiones en reanimación y cuidados de fin de vida en neonatos. Aspectos bioéticos (parte I). *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202635.

^a Hospital Italiano de Buenos Aires, Instituto Universitario del Hospital Italiano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

^b Sanatorio de la Trinidad Palermo y Dirección de Salud Perinatal y Niñez, Ministerio de Salud de la Nación, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Gonzalo Mariani: gonzalo.mariani@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 7-3-2022

Aceptado: 18-5-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La elaboración de la 3.^{ra} edición del Manual de Reanimación Neonatal de la Sociedad Argentina de Pediatría basada en la evidencia reunida por la Comisión de Enlace Internacional en Reanimación (ILCOR) llevó a los integrantes del Área de Trabajo en Reanimación Neonatal del Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN) a profundizar reflexiones bioéticas.¹ En el capítulo correspondiente del manual, se ampliaron conceptos con relación a la versión anterior, en forma breve, dadas las características de esa publicación.

El objetivo de este artículo especial es profundizar aspectos salientes de bioética neonatal aplicados a situaciones de reanimación y del proceso de toma de decisiones en escenarios de fin de vida en recién nacidos.

FUTILIDAD TERAPÉUTICA

La muerte de un recién nacido parece en sí misma una contradicción, un error de la naturaleza. Sin embargo, la muerte neonatal es una realidad y un problema que atañe a diferentes disciplinas como la salud pública y la bioética. Esto último, dado que la manera de morir de los pacientes resulta fundamental. En este sentido, el “cómo” tiene, al menos, dos aristas: la primera es la relacionada con el proceso de toma de decisiones en torno al final de vida de un neonato; la segunda, aquella enfocada en los cuidados que se le brindan al paciente en esos momentos finales. En este artículo se abordará el primer aspecto.

Hay estudios que evaluaron la manera en que mueren los pacientes en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y muestran que, en países industrializados, ha ido aumentando la proporción de neonatos en quienes el fallecimiento sucede luego de una decisión de limitar terapias de sostén vital.² En este artículo se ha optado por el término “adecuación de cuidados” en lugar del clásico “limitación”, ya que hay consenso acerca de que define mejor el sentido de una estrategia que consiste en redireccionar los objetivos terapéuticos, de sanar o mejorar la salud, a evitar sufrimiento, dolor y proveer confort.³ Se hace hincapié en que los cuidados no se limitan, sino que se ajustan a cada paciente en función de esos objetivos. Un estudio reciente realizado en Argentina muestra que solo un 28 % de los neonatos que fallecen en la UCIN lo hacen luego de un proceso de adecuación de cuidados.⁴ La pregunta que se impone es ¿cuándo adecuar cuidados? Como

parte importante de encontrar una respuesta a esa pregunta, se debe indagar en el concepto de futilidad terapéutica.

La definición de futilidad en el contexto de la salud ha sido controvertida. Una encuesta reciente entre 146 profesionales de la salud neonatal que indagó qué se entendía por el término *futilidad terapéutica* mostró variación en las definiciones; las más referidas fueron las siguientes:⁵

- 1) tratamientos que no conducen a una vida con sentido (entendida en términos de compromiso de calidad de vida);
- 2) tratamientos que no previenen la muerte;
- 3) tratamientos que no modifican la evolución del paciente;
- 4) tratamientos que conducen a dolor y sufrimiento.

El Consejo de Asuntos Éticos y Judiciales de la Academia Americana de Medicina (EE. UU.) expresa que “una definición completamente objetiva y concreta de futilidad es inalcanzable”.⁶ Por ello, se han propuesto términos alternativos: terapias potencialmente inadecuadas, médicamente desaconsejadas, clínicamente no apropiadas, y otras. Una estrategia que ayuda a encontrar una terminología adecuada es plantearse si nos estamos refiriendo a un diagnóstico médico o a una valoración moral. En este sentido, Wilkinson y Savulescu expresan que “el concepto de futilidad refleja la necesidad percibida por los médicos de limitar la autonomía del paciente o su familia y una manera de justificar la decisión de no proveer terapias de sostén vital”.⁷ Estos autores, considerando que el término hace referencia a una terapia de una eficacia tan baja que los profesionales creen que no debe ser provista, proponen hablar de terapias “médicamente inapropiadas” en lugar de fútiles. Se apoyan en dos razones: en primer lugar, alegan que de esta manera se deja claro que esto involucra juicios de valor realizados por los médicos; en segundo, porque se subraya la importancia acerca de considerar para qué es adecuado un tratamiento. Se podría decir que la palabra “futilidad” orienta hacia la mirada de los profesionales, se enfoca en la comprensión que tienen los médicos de la situación, mientras que hablar de “tratamiento médicamente inapropiado” no pone un punto final a la problemática, sino que da lugar a considerar las opiniones de los pacientes y sus familias, aun si están en desacuerdo con las de los médicos.

Esta concepción se aleja del paternalismo médico y contribuye a un proceso de decisión compartida.

Se está hablando de situaciones en las cuales el paciente no recibe ningún beneficio de la terapia que está recibiendo (su condición se ha convertido en irreversible y no hay razón para creer que el tratamiento será efectivo). Continuar proveyendo un tratamiento así se ha denominado obstinación terapéutica (o encarnizamiento terapéutico). En su tesis de doctorado, María Martha Cúneo llama a la reflexión sobre este tema, diciendo: “Si reconocemos en el recién nacido a una persona humana, con un valor intrínseco en sí misma, ese valor tiene que ser respetado tanto de los abusos del abandono terapéutico como del uso exagerado y desproporcionado de los medios, brindándole frente a los dos extremos una garantía de protección”.⁸

CRITERIOS PARA ADECUAR CUIDADOS

Nos encontramos entonces ante una situación en que se plantea como éticamente correcto retirar ciertas medidas terapéuticas. Al intentar definir cuáles son las situaciones en que se puede plantear la adecuación, surgen dos grupos de condiciones: 1) aquellas en que la “cantidad” de vida está limitada, y que incluyen situaciones de muerte cerebral, muerte inminente o muerte inevitable; y 2) aquellas en que la “calidad” de vida se ve gravemente comprometida.⁹ Dentro de este último grupo se incluyen condiciones de compromiso neurológico grave e irreversible, y otras en las cuales la carga (entendida como peso o agobio, manifestada como dolor o sufrimiento) ya sea de la enfermedad o del tratamiento es tan alta que no justifica continuar, ya que no hay beneficios de la prolongación de la vida.

Hay fundamentalmente dos criterios que se han planteado para considerar la adecuación de cuidados. El primero (y más difundido) se basa en que continuar el tratamiento está en contra del “mejor interés” del paciente y lo puede dañar (ya sea por llevar a una prolongación de la muerte o por existir un compromiso grave e irreversible de la calidad de vida actual y futura). El segundo es el relacionado al concepto de justicia distributiva y se refiere principalmente a la consideración de si continuar con el tratamiento podría ser perjudicial para otros pacientes.

Para definir el “mejor interés” (traducido literalmente del inglés *best interest*) se propone realizar un balance entre cargas y beneficios.¹⁰ En esta metáfora de la balanza, en un lado están

los elementos positivos (posibilidades de vivir, bienestar/calidad de vida) y del otro, los negativos (dolor/sufrimiento, ya sea por la enfermedad o por el tratamiento). Tanto si lo positivo es remoto o si lo negativo es prevalente, el paciente podría beneficiarse menos de continuar la terapia (esta no estaría en su mejor interés).

De cualquier manera, el concepto de mejor interés lleva a pensar que hay una única mejor respuesta, cuando sabemos que los casos complejos requieren consideraciones de múltiples opciones, múltiples intereses y múltiples valores. Por otra parte, esa no es la manera en que se toman decisiones cotidianamente; no siempre nuestras decisiones están orientadas al mejor interés de nuestros hijos (por ejemplo, la alimentación que les proveemos, el lugar donde vivimos, la escuela a la que los enviamos, etc.). Hace muchos años, Donald Winnicott estableció la idea de ser padres “suficientemente buenos”, subrayando la imposibilidad de ser perfectos y liberándonos de la culpa de no poder serlo para nuestros hijos.¹¹ Ser suficientemente bueno no significa ser mediocre, sino hacer lo mejor posible dadas las circunstancias, tomando en cuenta el mundo real y aceptando que los beneficios siempre vienen con problemas.¹² El paradigma consiste en mejorar mientras se hace, aprender del fracaso, hacer frente a la complejidad y adaptarse a la debilidad humana. Esta idea conceptual puede ayudarnos también al momento de tener que tomar decisiones de fin de vida de nuestros hijos.

Algo que hace más complejo este abordaje es que, en ese balance, se suele pesar el interés biomédico y no el bienestar general (factores emocionales, sociales, espirituales), tan importante en el desarrollo y la vida de los seres humanos. Aún más, se pierden de vista los intereses de los familiares involucrados (madre, padre, hermanos), quienes también pueden sufrir con la situación. En el proceso de toma de decisiones, es importante considerar esos intereses. Si bien el interés del paciente debe ser priorizado, es necesario evaluar las consecuencias de las decisiones sobre su familia, especialmente cuando se habla de recién nacidos con muchos años por delante. Así como se dice que no hay enfermedades sino enfermos, se puede decir que no hay recién nacidos enfermos aislados, sino en el seno de una familia. Las decisiones trascendentales de las que se está hablando tienen profundos efectos en los padres y en otros miembros de la familia. Si la decisión

conduce a la supervivencia de un niño, muy frecuentemente esto resultará en una carga sustancial de cuidado para muchos miembros de la familia. Si, por otro lado, la decisión lleva a la muerte del niño, los padres son quienes llevarán la mayor carga emocional de ello. Por otro lado, resulta bastante artificial separar los intereses de los padres de aquellos de sus hijos. Existe superposición e interdependencia de intereses y los profesionales de la salud neonatal deben entender la diferencia entre lo que se piensa que los padres deben hacer y lo que se les debe permitir hacer.¹³

Finalmente, en la toma de decisiones también es razonable considerar el medio social en que vive la familia. La presencia de desigualdades e injusticia social, en principio, podría influir en las decisiones sobre continuar o discontinuar determinada terapia. Si se permite que las desigualdades sociales influyan en las decisiones sobre las terapias para ofrecer, de alguna manera se pasa a participar en esa injusticia. Considerarlas habilitaría una ética diferente en función de la disponibilidad de recursos. Los profesionales, por otra parte, sienten que no tienen responsabilidad sobre aquellas ni las pueden modificar, por lo que es frecuente que no las tomen en cuenta. Sin embargo, constituyen una realidad y no considerarlas puede llevar a las familias a situaciones previsiblemente desastrosas. La realidad no puede ser desconocida. Se debe identificar lo mejor posible el impacto que tendrán las decisiones sobre los intereses de los familiares cercanos, su proyección en el tiempo y todas las acciones que se pueden implementar para modificar esa realidad.

Una aproximación alternativa al criterio del mejor interés es la del “principio de daño” (*harm principle*, en inglés), que remite al ancestral *primum non nocere*, clásicamente atribuido a Hipócrates. Aplicado a decisiones de fin de vida, este abordaje propone no instituir terapias si es probable que el niño sufra daños significativos por la decisión. Apoyarse en el principio del daño permite decisiones “suficientemente buenas” y no requiere una sola mejor respuesta para promover al máximo el bienestar del niño.¹⁴ Este abordaje implica centrarnos en la ausencia o minimización de daño al establecer una determinada terapia. También se puede utilizar a la inversa, es decir, si el tratamiento no produce un daño significativo al niño, se podría aceptar su provisión. Si bien, al igual que con el concepto del mejor interés,

determinar daño significativo depende de los valores en juego, preguntarse “¿es esto dañino?” es menos riguroso que “¿es esto lo mejor?”.

El otro criterio que se propone en la toma de decisiones de final de vida se relaciona con considerar la posibilidad de dañar a otros como consecuencia de brindar (o continuar brindando) determinado tratamiento a un paciente. Se trata de un daño indirecto, sustentado en el principio de justicia distributiva. Las decisiones basadas en este criterio tienen que ver con la escasez de recursos. Se trata de realizar una jerarquización de pacientes en función del pronóstico.¹⁵ Es muy difícil determinar cuándo la vida de un ser humano es peor que la muerte para ese individuo. El análisis basado en justicia distributiva propone el planteo de decidir cuándo una vida es mejor que otra y cuándo vale la pena salvar una determinada vida en función de la disponibilidad de recursos. Este enfoque es poco abordado en medicina perinatal y Savulescu invita a tenerlo presente ya que se trata de “un elefante en la habitación”, algo que nadie quiere ver, sobre lo que se prefiere no hablar, pero que se encuentra presente y en algún momento se debe enfrentar (la trágica realidad de la pandemia actual por SARS-CoV-2 ha reavivado esta discusión, si bien no en el ámbito de la medicina y bioética neonatal).

DERECHOS DE PACIENTES Y DE SUS PADRES

Resulta importante mencionar algunas consideraciones que deben ser tenidas en cuenta en el proceso de toma de decisiones. En primer lugar, los recién nacidos tienen derecho al tratamiento médico y este derecho es independiente de los deseos de los padres o de los valores de los médicos. También tienen derecho a no sufrir tratos desproporcionados, inhumanos o degradantes, y a que se les eviten sufrimientos. Estos dos grupos de derechos se deben entender como complementarios e interrelacionados.

Por otro lado, las madres y los padres tienen el derecho a recibir la información que necesitan para ayudar en el proceso de toma de decisiones en nombre de su hijo. Además, tienen el derecho de decidir las conductas por tomar, ya que son los mejores posicionados para velar por el mayor beneficio para sus hijos (a menos que incurran en negligencia, abuso o abandono). Esto no quiere decir que tengan la obligación de decidir, ya que, al mismo tiempo, los profesionales de

la salud tienen la responsabilidad médica de sugerir o recomendar acciones en función del conocimiento y la experiencia. La carga de estas decisiones trascendentales no debe caer sobre los padres. Los profesionales del equipo de salud deben saber que tomar medidas de adecuación del esfuerzo terapéutico está muy lejos del concepto “no hay más nada para hacer”. En oposición a esta idea, es responsabilidad del equipo de enfermería y médico organizar un plan de cuidados y de asistencia con acciones específicas basadas en las necesidades del paciente y de su familia, y con esta misma convicción transmitírselo a los padres. El dolor que refieren sentir los padres ante la frase “no hay más nada para hacer” es enorme y, en realidad, el cuidado a través de la mirada de la adecuación del esfuerzo terapéutico es una postura que implica mucho por hacer y, en primer lugar, tomar acciones que logren disminuir tanto el sufrimiento físico del paciente como el emocional del paciente y de su familia.

EL VALOR DE LA VIDA

Se parte de la idea de que la vida, en su dimensión meramente biológica, no es un valor absoluto. El teólogo Francisco Elizari Basterra dice: “Respetar la vida física en sí misma, prescindiendo en absoluto de lo que le da sentido, su condición del soporte de lo humano, equivaldría a caer en un vitalismo idólatra”.¹⁶ Vitalismo implica entonces la posición de adjudicar un valor absoluto a la vida física. Bajo esta mirada, deberíamos tratar siempre; nuestra obligación cesaría solo con la muerte. Esta es una posición extrema, estimada como poco frecuente hoy en día en nuestro medio. Las posturas equilibradas proponen que la vida física no es un bien que deba ser preservado a toda costa, sino que es relativo y está subordinado al bien de toda la persona.¹⁷ Por lo tanto, se puede decir que no es obligatorio ni necesariamente bueno todo tratamiento para cualquier paciente. Las visiones extremistas no ayudan. Así como el vitalismo nos condicionaría a caer en obstinación terapéutica, el otro extremo, que podríamos llamar pesimismo,¹⁸ nos llevaría a terminar con la vida cuando esta aparece frustrante, agobiante, inútil, o cuando existe riesgo de secuelas. Es decir, si no se considera la calidad de vida, se cae en riesgo de exceso de terapia; pero, si solo se trata cuando se prevé una alta calidad de vida, se cae en discriminación del discapacitado.

Existe una posición intermedia, sostenida

entre otros por Richard Mc Cormick, que considera que la vida es a la vez un bien básico y precioso, pero un bien para ser preservado precisamente a condición de otros valores, en la medida que esos valores permanezcan alcanzables. Afirma que son esos otros valores y posibilidades los que fundan el deber de preservar la vida física y los que dictan los límites de ese deber. Por lo tanto, la vida es un bien relativo y el deber de preservarlo es limitado.¹⁹ Esos valores a los que se refiere Mc Cormick se enraízan en la relación humana. Se puede decir que la vida es un valor por preservar en la medida en que contenga algo de potencial para las relaciones humanas.⁸ Cuando desde un juicio humano, “el potencial de relaciones es simplemente inexistente o en la mera lucha por sobrevivir no puede sino estar completamente sumergido y atrofiado, esta vida ha agotado su potencial”.²⁰ Es decir, esa existencia no nos exige que sea mantenida con vida.

En la segunda parte de este artículo se revisarán las condiciones clínicas para considerar la adecuación de cuidados y la complejidad en la comunicación y el proceso de toma de decisiones en la denominada “zona gris”. ■

REFERENCIAS

1. Área de Trabajo en Reanimación Neonatal, Comité de Estudios Feto-Neonatales. Manual de Reanimación Cardiopulmonar Neonatal. 3ra ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2022.
2. Weiner J, Sharma J, Lantos JD, Kilbride H. How infants die in the Neonatal Intensive Care Unit: trends from 1999 through 2008. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011; 165(7):630-4.
3. Pérez Pérez FM. Adecuación del esfuerzo terapéutico, una estrategia al final de la vida. *Semergen.* 2016; 42(8):566-74.
4. Mariani G, Contrera P, Fernández A, Ávila A, et al. End of life care for newborn infants in Argentina. Prospective multicenter study. [Abstract 390]. Pediatric Academic Societies Annual Meeting. 2022 April 21-25. Colorado Convention Center. Denver, Colorado; 2022.
5. Miller A, Locke R, Bartoschesky L, Sullivan KM, Guille U. Futility & Neonates: How does one define when too much is too much? *Pediatrics.* 2018; 142(1_Meeting Abstract):198.
6. Council on Ethical and Judicial Affairs. Medical futility in end-of-life care: report of the Council on Ethical and Judicial Affairs. *JAMA.* 1999; 281(10):937-41.
7. Wilkinson D, Savulescu J. Knowing when to stop: futility in the ICU. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011; 24(2):160-5.
8. Cúneo MM. La limitación del esfuerzo terapéutico en prematuros desde el respeto a la persona humana. En Limitación del Esfuerzo Terapéutico en Terapia Intensiva Neonatal: el caso de los extremadamente prematuros. Roma: Lateran University Press-Ediciones Academiae Alfonsianae; 2012. Págs.261-328.
9. Larcher V, Craig F, Bhogal K, Wilkinson D, et al. Making decisions to limit treatment in life-limiting and life-threatening conditions in children: a framework for practice. *Arch Dis*

- Child*. 2015; 100(Suppl 2):s3-23.
10. Wilkinson D, Savulescu J. Best interests. In *Ethics, conflict and medical treatment for children: from disagreement to dissensus*. Londres: Elsevier; 2019. Págs.31-47.
 11. Winnicott DW. Transitional objects and transitional phenomena; a study of the first not-me possession. *Int J Psychoana.l* 1953; 3(2):89-97.
 12. Ratnapalan S, Batty H. To be good enough. *Can Fam Physician*. 2009; 55(3):239-42.
 13. Wilkinson D. Competing Interests. In: *Death or Disability? The "Carmentis Machine" and decision-making for critically ill children*. Londres: Oxford University Press; 2013. Págs.108-56.
 14. Diekema DS. Parental refusals of medical treatment: the harm principle as threshold for state intervention. *Theor Med Bioeth*. 2004; 25(4):243-64.
 15. Savulescu J. Just dying: the futility of futility. *J Med Ethics*. 2013; 39(9):583-4.
 16. Elizarrri Basterra FJ. ¿Es la vida humana un valor absoluto? Hacia una reformulación moral del valor «vida humana» *Moralia*. 1979; 1(1):21-39.
 17. Markwell H. End-of-life: a catholic view. *Lancet*. 2005; 366(9491):1132-5.
 18. Cúneo MM. ¿Por qué limitar?; a vida sagrada, terapias proporcionadas y humanizadas. En *Vida digna hasta morir: adecuación del esfuerzo terapéutico*. Buenos Aires: Guadalupe-Facultad de Teología; 2016. Págs.15-29.
 19. McCormick RA. To save or let die: The dilemma of modern medicine. *JAMA*. 1974; 229(2):172-6.
 20. McCormick RA. Cuidados intensivos en los recién nacidos con graves anomalías. En Abel F, Boné E, Harvey JC (eds). *La vida humana, origen y desarrollo. Reflexiones bioéticas de científicos y moralistas*. Barcelona: Universidad Pontificia Comillas/Institut Borja de Bioètica; 1989. Págs.189-97.

Decisions concerning resuscitation and end-of-life care in neonates. Bioethical aspects (Part I)

Gonzalo Mariani^a , Marcela Arimany^b 

ABSTRACT

Coping with the death of a newborn infant requires training and reflection regarding the end-of-life decision-making process, communication with the family, and the care to be provided. The objective of this article is to analyze in depth the salient aspects of neonatal bioethics applied to end-of-life situations in newborn infants. Part I describes notions of therapeutic futility, redirection of care criteria, patient and family rights, and concepts about the value of life. Part II analyzes situations that deserve considering the redirection of care and delves into aspects of communication and the complex process of end-of-life decision-making in newborn infants.

Key words: newborn infant, bioethics, decision-making, end-of-life care.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02635.eng>

To cite: Mariani G, Arimany M. Decisions concerning resuscitation and end-of-life care in neonates. Bioethical aspects (Part I). *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202635.

^a Hospital Italiano de Buenos Aires, Instituto Universitario del Hospital Italiano, City of Buenos Aires, Argentina; ^b Sanatorio de la Trinidad Palermo and Division of Perinatal Health and Childhood, National Ministry of Health, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Gonzalo Mariani: gonzalo.mariani@hospitalitaliano.org.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-7-2022

Accepted: 5-18-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No derivatives license 4.0 International. Attribution- allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial- Only noncommercial uses of the work are permitted. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

The development of the 3rd edition of the Manual for Neonatal Resuscitation by the *Sociedad Argentina de Pediatría*, based on the evidence gathered by the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), led the members of the Task Force for Neonatal Resuscitation of the Committee on Fetal and Neonatal Studies (Comité de Estudios Fetoneonatales, CEFEN) to discuss bioethical reflections in depth.¹ In the corresponding chapter of the Manual, concepts were briefly expanded compared to the previous version, given the characteristics of that publication.

The objective of this special article is to analyze in depth the salient aspects of neonatal bioethics applied to situations of resuscitation and the end-of-life decision-making process in newborn infants.

THERAPEUTIC FUTILITY

The death of a newborn infant seems a contradiction in itself, a mistake of nature. However, neonatal mortality is a reality and a problem that concerns various disciplines, such as public health and bioethics. The latter is because the manner of death of patients is fundamental. In this regard, the “how” has at least two aspects: the first one is related to the decision-making process surrounding the end of life of a neonate; the second one focuses on the care provided to the patient in these final moments. This article will address the first aspect.

Studies that have assessed how patients die in the neonatal intensive care unit (NICU) have shown that, in industrialized countries, the proportion of newborn infants in whom death follows a decision to limit life-sustaining therapies has been increasing.² In this article, the term “redirection of care” has been chosen instead of the classic term “limitation” because there is consensus that it better defines the meaning of a strategy that consists of redirecting therapeutic goals from healing or improving health to avoiding suffering and pain and providing comfort.³ It is emphasized that care is not limited, but adjusted to each patient according to these goals. A recent study carried out in Argentina shows that only 28% of newborn infants who die in the NICU do so after a process of redirection of care.⁴ The question that arises is when should redirection of care be implemented? As an important part of finding an answer to this question, the concept of therapeutic futility must be explored.

The definition of futility in the context of health has been controversial. A recent survey among 146 neonatal health care providers that asked about how they defined the term *therapeutic futility* showed varied definitions; the most common were:⁵

- 1) treatments that do not lead to a meaningful life (in terms of a compromise in quality of life);
- 2) treatments that do not prevent death;
- 3) treatments that do not change the patient's outcome;
- 4) treatments that lead to pain and suffering.

The American Medical Association's Council on Ethical and Judicial Affairs has indicated that “a completely objective and specific definition of futility is unattainable.”⁶ Thus, alternative terms have been proposed: potentially inappropriate therapies, medically inadvisable therapies, clinically inadequate therapies, among others. One strategy that helps to find appropriate terminology is to consider whether we are referring to a medical diagnosis or a moral assessment. In this sense, Wilkinson and Savulescu have stated that “the concept of futility reflects a perceived need by doctors to limit patient or family autonomy and a way to justify a decision not to provide life-sustaining treatment.”⁷ These authors, considering that the term refers to a therapy of such low efficacy that doctors believe it should not be provided, have proposed to discuss “medically inappropriate” instead of “futile” therapies. This is for two reasons: firstly, they argue that “medically inappropriate” makes it clear that these are value judgments made by medical professionals; secondly, because the inappropriateness of treatment highlights the importance of being clear about what treatment is appropriate for. It could be said that the term “futility” is directed towards the professionals' perspective, it focuses on the physicians' understanding of the situation, while speaking of “medically inappropriate therapy” does not put an end to the problem, but gives room to consider the opinions of the patients and their families, even if they disagree with those of the physicians. This concept moves away from medical paternalism and contributes to a shared decision-making process.

These are situations in which patients receive no benefit from the therapy they are receiving (their condition has become irreversible and there is no reason to believe that the treatment will be effective). Continuing to provide treatment in this manner has been called therapeutic

obstinacy (or therapeutic cruelty). In her doctoral dissertation, María Martha Cúneo calls to reflect on this issue, saying: "If we recognize newborn infants as human persons, with an intrinsic value in themselves, that value has to be protected both from the abuses of therapeutic neglect and from the exaggerated and disproportionate use of the means, providing them a guarantee of protection against both opposite ends."⁸

CRITERIA FOR THE REDIRECTION OF CARE

Therefore, we are faced with a situation in which the withdrawal of certain therapeutic measures is considered ethically adequate. In attempting to define the situations in which the redirection of care can be considered, two groups of conditions emerge: 1) those in which life is limited in "quantity", including brain stem death, imminent death, and inevitable death; and 2) those in which life is severely limited in "quality".⁹ The latter group includes conditions of severe and irreversible neurological compromise, and others in which the burden of either the disease or the treatment (understood as the manifestation of pain or suffering) is so high that it does not justify continuing, since there are no benefits of prolonging life.

Basically, two criteria have been put forward to consider the redirection of care. The first (and most widespread) criterion is based on whether continuing treatment is against the patient's "best interests" and may harm the patient (either by leading to a prolongation of death or by severely and irreversibly compromising the present and future quality of life). The second criterion is related to the concept of distributive justice and refers mainly to the consideration of whether continuing treatment could be harmful to other patients.

To define the "best interest", it is proposed to perform a balance of burdens and benefits.¹⁰ If talking about finding a balance, on the one side we have the positives aspects (life chances, well-being/quality of life) and on the other side, the negative aspects (pain/suffering, either from the disease or from the treatment). Whether the positive aspect is remote or the negative aspect is prevalent, the patient may benefit less from continuing therapy (it would not be in their best interest).

In any case, the concept of best interest makes us believe that there is only one best response, when we actually know that complex cases require consideration of multiple options,

multiple interests, and multiple values. In addition, that is not how decisions are made on a daily basis; our decisions are not always oriented to the best interest of our children (e.g., the food we provide, the place where we live, the school we send them to, etc.). Many years ago, Donald Winnicott established the concept of "good enough" parenting, underlining the impossibility of being perfect and freeing us from the guilt of not being able to be perfect for our children.¹¹ Being good enough does not mean being mediocre, but doing the best possible given the circumstances, taking into account the real world and accepting that benefits are always accompanied by problems.¹² The paradigm is about improving while doing, learning from failure, coping with complexity, and adapting to human weakness. This conceptual idea may also help us when we have to make end-of-life decisions for our children.

Something that makes this approach more intricate is that, in such balance, what is usually weighed is the biomedical interest rather than the general well-being (emotional, social, spiritual factors), which is as important in the development and life of human beings. Furthermore, the interests of the family members involved (mother, father, siblings), who may also suffer from the situation, are overlooked. It is important to consider these interests in the decision-making process. Although the patients' interests must be prioritized, it is necessary to assess the consequences of the decisions on their families, especially when talking about newborn infants with many years ahead of them. Just as it is said that there are no diseases but sick people, it can be said that there are no sick newborn infants in isolation, but in the bosom of a family. The momentous decisions being discussed have deep effects on the parents and other family members. If the decision leads to the survival of a child, very often this will result in a substantial burden of care for many family members. If, on the other hand, the decision leads to the death of the child, it is the parents who will bear the greatest emotional burden of the situation. In addition, it is quite unnatural to separate the interests of parents from those of their children. There are overlapping and interdependent interests, and neonatal health care providers must understand the difference between what is thought that parents should do and what they should be allowed to do.¹³

Finally, it is also reasonable to consider the social environment in which the family lives when

making decisions. First of all, the presence of inequalities and social injustice could influence decisions about continuing or discontinuing a specific therapy. If social inequalities are allowed to influence decisions about which therapies to offer, somehow we become participants in that injustice. Considering them would enable different ethics depending on the availability of resources. On the other hand, health care providers feel that they have no responsibility for them and cannot modify them, so they often do not take them into account. However, social inequalities are a reality and not taking them into account may lead families into predictably disastrous situations. Reality cannot be ignored. The impact that decisions will have on the interests of close relatives, their projection over time, and all the actions that can be implemented to modify that reality should be identified as best as possible.

An alternative approach to the best interest criterion is that of the “harm principle”, in reference to the ancestral *primum non nocere* principle, classically attributed to Hippocrates. Applied to end-of-life decisions, this approach proposes not to institute therapies if the child is likely to suffer significant harm from the decision. Relying on the harm principle allows for “good enough” decisions and does not require a single best response to maximize the child’s well-being.¹⁴ This approach involves focusing on the absence or minimization of harm in establishing a particular therapy. It can also be used in reverse, i.e., if the treatment does not result in significant harm to the child, its administration may be acceptable. While, as with the best interest concept, determining meaningful harm depends on the values at stake, asking yourself whether “is this harmful?” is less rigorous than whether “is this best?”

The other criterion proposed in end-of-life decisions relates to considering the possibility of harm to others as a consequence of providing (or continuing to provide) certain treatment to a patient. This is an indirect harm, based on the principle of distributive justice. The decisions based on this criterion have to do with the scarcity of resources. It is a matter of ranking patients according to prognosis.¹⁵ It is very difficult to determine when the life of a human being is worse than their death. The analysis based on distributive justice proposes the approach of deciding when one life is better than another and when a given life is worth saving based on the

availability of resources. Such approach is little addressed in perinatal medicine. In this regard, Savulescu asks to keep it in mind as it is “an elephant in the room,” something that no one wants to see, that people prefer not to discuss, but that is present and must be faced at some point (the tragic reality of the current SARS-CoV-2 pandemic has revived this discussion, although not in the field of neonatal medicine and bioethics).

THE RIGHTS OF PATIENTS AND THEIR PARENTS

It is worth mentioning some considerations that must be taken into account in the decision-making process. First of all, newborn infants have a right to medical treatment, and this right is independent of their parents’ wishes or physicians’ values. Newborn infants also have the right to be free from disproportionate, inhuman or degrading treatment and to be spared from suffering. These two sets of rights should be understood as complementary and interrelated.

On the other hand, parents have the right to receive the information they need to assist in the decision-making process on behalf of their child. In addition, they have the right to decide on the measures to be taken, as they are best positioned to ensure the best interests of their children (unless they engage in neglect, abuse or abandonment). This does not mean that they have an obligation to decide, because, at the same time, health care providers have a medical responsibility to suggest or recommend actions based on their knowledge and experience. The burden of these momentous decisions should not fall on the parents. Health care team members should be aware that taking measures related to the redirection of therapeutic goals is far from the concept of “there is nothing more to do.” On the contrary, it is the responsibility of the nursing and medical team to arrange a health care and assistance plan with specific actions based on the patients’ and their families’ needs and, with this same conviction, to convey it to the parents. The pain referred by parents when faced with the phrase “there is nothing more to do” is enormous and, in reality, health care through the perspective of the redirection of therapeutic goals is a position that implies a lot to do and, first of all, to take actions that reduce both the physical suffering of patients and the emotional suffering of patients and their families.

THE VALUE OF LIFE

The initial concept is that life, in its merely biological dimension, is not an absolute value. Francisco Elizari Basterra, theologian, states: "To respect physical life in itself, dispensing absolutely with what gives it meaning, its condition of human support, would be tantamount to falling into vitalism as a form of idolatry."¹⁶ Then, vitalism implies the position of ascribing an absolute value to physical life. According to this perspective, we should always treat our obligation would cease only with death. This is an extreme position, considered uncommon today in our setting. Balanced positions propose that physical life is not a good that must be preserved at all costs, but relative and subordinate to the good of the whole person.¹⁷ Therefore, it can be said that not any treatment is mandatory or necessarily good for any patient. Extreme views are not helpful. Just as vitalism would condition us to fall into therapeutic obstinacy, the other extreme, which we may call pessimism,¹⁸ would lead us to end life when it appears frustrating, burdensome, useless, or when there is a risk for sequelae. In other words, if the quality of life is not taken into consideration, there is a risk for excessive therapy; but if we only offer treatment when a high quality of life is foreseen, we fall into discrimination against the disabled.

There is an intermediate position, proposed by Richard McCormick, among others, who considers that life is both a basic and precious good, but a good to be preserved precisely on condition of other values, to the extent that those values remain attainable. McCormick states that these other values and possibilities are the ones that underlie the duty to preserve physical life and that dictate the limitations of that duty. Therefore, life is a relative good and the duty to preserve it is limited.¹⁹ Those values mentioned by McCormick take root in human relationships. Life can be said to be a value to be preserved to the extent that it contains some potential for human relationships.⁸ If, from a human opinion, "the potential for relationships is simply non-existent or the mere struggle for survival only entails for a completely submerged and stunted condition, this life has exhausted its potential."²⁰ That is to say, such existence does not require us to be kept alive.

Part II of this article will review the clinical conditions for considering the redirection of care and the complexity in the communication and decision-making process in the so-called "gray zone". ■

REFERENCES

1. Área de Trabajo en Reanimación Neonatal, Comité de Estudios Feto-Neonatales. Manual de Reanimación Cardiopulmonar Neonatal. 3.ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2022.
2. Weiner J, Sharma J, Lantos JD, Kilbride H. How infants die in the Neonatal Intensive Care Unit: trends from 1999 through 2008. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011; 165(7):630-4.
3. Pérez Pérez FM. Adecuación del esfuerzo terapéutico, una estrategia al final de la vida. *Semergen.* 2016; 42(8):566-74.
4. Mariani G, Contrera P, Fernández A, Ávila A, et al. End of life care for newborn infants in Argentina. Prospective multicenter study. [Abstract 390]. Pediatric Academic Societies Annual Meeting. 2022 April 21-25. Colorado Convention Center. Denver, Colorado; 2022.
5. Miller A, Locke R, Bartoschesky L, Sullivan KM, Guille U. Futility & Neonates: How does one define when too much is too much? *Pediatrics.* 2018; 142(1_Meeting Abstract):198.
6. Council on Ethical and Judicial Affairs. Medical futility in end-of-life care: report of the Council on Ethical and Judicial Affairs. *JAMA.* 1999; 281(10):937-41.
7. Wilkinson D, Savulescu J. Knowing when to stop: futility in the ICU. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011; 24(2):160-5.
8. Cúneo MM. La limitación del esfuerzo terapéutico en prematuros desde el respeto a la persona humana. In Limitación del Esfuerzo Terapéutico en Terapia Intensiva Neonatal: el caso de los extremadamente prematuros. Roma: Lateran University Press-Ediciones Academiae Alfonsianae; 2012. Pages 261-328.
9. Larcher V, Craig F, Bhogal K, Wilkinson D, et al. Making decisions to limit treatment in life-limiting and life-threatening conditions in children: a framework for practice. *Arch Dis Child.* 2015; 100(Suppl 2):s3-23.
10. Wilkinson D, Savulescu J. Best interests. In Ethics, conflict and medical treatment for children: from disagreement to dissensus. London: Elsevier; 2019. Pages 31-47.
11. Winnicott DW. Transitional objects and transitional phenomena; a study of the first not-me possession. *Int J Psychoanal.* 1953; 3(2):89-97.
12. Ratnapalan S, Batty H. To be good enough. *Can Fam Physician.* 2009; 55(3):239-42.
13. Wilkinson D. Competing Interests. In: Death or Disability? The "Carmentis Machine" and decision-making for critically ill children. London: Oxford University Press; 2013. Pages 108-56.
14. Diekema DS. Parental refusals of medical treatment: the harm principle as threshold for state intervention. *Theor Med Bioeth.* 2004; 25(4):243-64.
15. Savulescu J. Just dying: the futility of futility. *J Med Ethics.* 2013; 39(9):583-4.
16. Elizari Basterra FJ. ¿Es la vida humana un valor absoluto? Hacia una reformulación moral del valor «vida humana» *Moralia.* 1979; 1(1):21-39.
17. Markwell H. End-of-life: a catholic view. *Lancet.* 2005; 366(9491):1132-5.
18. Cúneo MM. ¿Por qué limitar?; a vida sagrada, terapias proporcionadas y humanizadas. In Vida digna hasta morir: adecuación del esfuerzo terapéutico. Buenos Aires: Guadalupe-Facultad de Teología; 2016. Pages 15-29.
19. McCormick RA. To save or let die: The dilemma of modern medicine. *JAMA.* 1974; 229(2):172-6.
20. McCormick RA. Cuidados intensivos en los recién nacidos con graves anomalías. In Abel F, Boné E, Harvey JC (eds).

La vida humana, origen y desarrollo. Reflexiones bioéticas de científicos y moralistas. Barcelona: Universidad Pontificia Comillas/Institut Borja de Bioètica; 1989. Pages 189-97.

Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1: aspectos clínicos, diagnóstico y terapéutica

Gabriel M. Veneruzzo^a , Mariana A. Loos^b , Marisa Armeno^c , Cristina N. Alonso^a , Roberto H. Caraballo^b 

RESUMEN

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 es una enfermedad de causa genética, que involucra el gen *SLC2A1*. En general, se presenta durante los primeros años de vida con retraso en la adquisición de pautas madurativas, epilepsia farmacorresistente y desórdenes del movimiento. La clínica y la disminución de glucosa en líquido cefalorraquídeo permiten sospechar el diagnóstico, el cual debe ser confirmado mediante el estudio molecular del gen *SLC2A1*.

Debido a que se trata de una enfermedad poco frecuente y de expresión clínica variable, el diagnóstico precoz suele representar un desafío para los equipos de salud. Este es importante, ya que la implementación de la terapia cetogénica logra controlar las manifestaciones clínicas y mejora el pronóstico a largo plazo.

Presentamos una revisión sobre el déficit del transportador de glucosa tipo 1, que abarca sus características clínicas, bioquímicas, moleculares y terapéuticas.

Palabras clave: transportador de glucosa de tipo 1, *SLC2A1*, discinesias, epilepsia, dieta cetogénica.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02677>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02677.eng>

Cómo citar: Veneruzzo GM, Loos MA, Armeno M, Alonso CN, Caraballo RH. Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1: aspectos clínicos, diagnóstico y terapéutica. Arch Argent Pediatr 2023;121(1):e202202677.

^a Laboratorio de Genómica; ^b Servicio de Neurología; ^c Servicio de Nutrición.

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

Correspondencia para Gabriel Veneruzzo: gabrielveneruzzo@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 5-4-2022

Aceptado: 3-6-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

LISTA DE SIGLAS

DFGLUT1: deficiencia del transportador de glucosa tipo 1.

GLUT1: transportador de glucosa tipo 1.

DC: dieta cetogénica.

TDC: terapia con dieta cetogénica.

SNC: sistema nervioso central.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

DAM: dieta de Atkins modificada.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (DFGLUT1) es un desorden neurometabólico que generalmente se inicia en los primeros meses de vida y es secundario a variantes de secuencia deletéreas en el gen *SLC2A1*.¹ Este gen codifica el transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1), que es el principal responsable del ingreso de la glucosa al sistema nervioso central (SNC).² La pérdida de función de uno de los alelos del gen *SLC2A1* es suficiente para comprometer el transporte y desencadenar esta enfermedad.¹

El denominado fenotipo clásico representa la gran mayoría de los casos reportados en la bibliografía.³⁻⁵ Se caracteriza por presentarse durante los primeros años de vida, con crisis epilépticas resistentes a los tratamientos farmacológicos, retraso psicomotor, microcefalia adquirida, espasticidad, ataxia y desórdenes del movimiento.⁶⁻⁸ Desde su descripción inicial, y en gran medida gracias a la identificación de la causa genética, el espectro fenotípico se ha expandido notablemente. En las últimas décadas, se ha reconocido un conjunto diverso de síndromes epilépticos relacionados.⁹⁻¹⁶ Asimismo, han sido descritas formas menos graves que generalmente tienen inicio en etapas más tardías de la vida.^{5,7,17-19}

Históricamente, los pacientes con DFGLUT1 suelen demorar entre 6 y 11 años en recibir un diagnóstico de certeza.^{4,5,20,21} La baja frecuencia con la que se presenta esta patología en la práctica diaria y su amplia heterogeneidad fenotípica, junto con la falta de acceso al diagnóstico molecular, pueden ser las características claves que expliquen este retraso. El diagnóstico temprano es importante, dado que permite comenzar rápidamente con la dieta cetogénica (DC), que en la actualidad es la terapia de elección. El inicio precoz de la DC ha demostrado un mejor control de las crisis epilépticas y una mejor evolución clínica en general.²¹⁻²³

El objetivo del presente trabajo es contribuir con una revisión bibliográfica sobre el DFGLUT1, enfatizando en sus características clínicas, moleculares, diagnósticas y terapéuticas.

SITUACIÓN DEL DFGLUT1 EN EL MUNDO Y EN LA ARGENTINA

En la bibliografía internacional, se han propuesto valores dispares para la incidencia del DFGLUT1, que van desde 1 cada 90 000 recién nacidos vivos hasta 1 cada 24 000.^{13,24,25}

El Equipo Interdisciplinario de Terapia con Dieta Cetogénica del Hospital Garrahan asiste actualmente a 6 pacientes con este diagnóstico y estima la existencia de al menos 30 casos confirmados en el país (datos no publicados). Existe una brecha clara entre el número de pacientes estimados en el territorio y el esperado según las estadísticas internacionales. Si consideramos la población argentina actual, y asumimos que la incidencia local se encuentra dentro del rango planteado internacionalmente, esperaríamos la presencia de entre 450 y 1670 individuos con esta patología en el territorio.²⁶

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El DFGLUT1 es un desorden de fenotipo clínico amplio, que abarca desde trastornos leves del movimiento hasta formas graves con encefalopatía, epilepsia y retraso en el desarrollo psicomotor.

El fenotipo clásico (MIM #606777) es la forma más frecuente y representa alrededor del 85 % de los casos reportados.³⁻⁵ Se caracteriza por ser una encefalopatía de inicio temprano, con crisis epilépticas resistentes a los tratamientos anticonvulsivantes, retraso psicomotor y desaceleración del crecimiento del perímetro cefálico con microcefalia adquirida. A su vez, estos pacientes suelen presentar compromiso motor como ataxia, espasticidad, y distonía.^{5,7}

En los últimos años el espectro fenotípico de las formas no clásicas se ha expandido notablemente; se observan casos de inicio tardío con compromiso psicomotor leve, síndromes epilépticos puros como la epilepsia mioclónica-atónica o la epilepsia con ausencias de inicio temprano, e incluso pacientes que cursan sin epilepsia, en quienes los desórdenes permanentes y paroxísticos del movimiento son las manifestaciones preponderantes.^{5,7,17,27}

A continuación, se describen las características clínicas más importantes.

a. Epilepsia

El DFGLUT1 debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial en todo paciente que se presente con epilepsia de inicio temprano, especialmente en los casos resistentes a los tratamientos farmacológicos y cuando se asocian con desórdenes del movimiento.²⁸

Las crisis epilépticas tienen una semiología variable; se describen crisis focales, generalizadas e inclusive espasmos epilépticos.^{4,8,20} Constituyen el signo clínico inicial en la mayoría de los pacientes y son el principal problema clínico en los primeros años de vida, si bien tienden a resolverse en etapas posteriores.²⁹⁻³²

En general, el electroencefalograma interictal suele ser normal; sin embargo, de acuerdo a la edad, es posible observar diferentes patrones: en los lactantes lo más frecuente es el enlentecimiento y la actividad epiléptica focal, mientras que en los niños de 2 años o más se observa un patrón de punta-onda generalizado de 2,5 a 4 Hz. Una característica peculiar, cuando está presente, es la alteración del electroencefalograma preprandial que mejora con la alimentación a medida que se restaura la glucosa en el cerebro.^{33,34}

Es importante destacar que el DFGLUT1 puede manifestarse con diferentes síndromes epilépticos, como la epilepsia con ausencias de inicio temprano (10 %), la epilepsia mioclónica-atónica (5 %) y la epilepsia generalizada idiopática (1 %).^{9,11-16}

b. Desórdenes del movimiento

Los desórdenes del movimiento, asociados o no a epilepsia, son sugestivos de DFGLUT1.^{4,5,30} Estos pueden ser continuos y/o paroxísticos, y pueden fluctuar en respuesta a diferentes factores de estrés, como el ayuno, las infecciones, el ejercicio prolongado y la ansiedad, entre otras emociones.

Los movimientos paroxísticos oculocefálicos representan el segundo signo inicial más frecuente después de las convulsiones.^{29,32,35} Se caracterizan por ser movimientos oculares bilaterales multidireccionales y caóticos, generalmente acompañados de movimientos cefálicos en la misma dirección.³⁵ También son frecuentes los eventos de discinesia paroxística inducida por el ejercicio, episodios de hemiplejía alternante y ataxia intermitente. El mioclonos generalmente es de origen epiléptico, aunque de forma menos frecuente es posible observar

mioclonos de sobresalto, de acción y postural.

Los trastornos paroxísticos del movimiento generalmente se intensifican con el tiempo o incluso pueden aparecer durante la adolescencia y la vida adulta.³⁰

Los desórdenes motores persistentes pueden manifestarse con espasticidad, ataxia y distonía, los cuales a menudo provocan compromiso de la marcha. También es posible observar, con menor frecuencia, la presencia de corea y temblor.^{4,5,8,36,37}

c. Desarrollo psicomotor y función cognitiva

El deterioro intelectual en pacientes con DFGLUT1 varía ampliamente. Es frecuente observar retraso del lenguaje y dificultades en el lenguaje expresivo, posiblemente asociadas con problemas en el habla, como la disartria, dificultades de aprendizaje y compromiso cognitivo. Este último puede ser leve, moderado o grave, pero sin un perfil neuropsicológico característico.^{4,5,8,38} En general, el deterioro cognitivo suele ser proporcional a la edad de inicio y a la gravedad de las restantes manifestaciones neurológicas.^{4,5,32,39}

Es posible también observar problemas de comportamiento, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y depresión.^{5,39,40}

d. Manifestaciones atípicas

Incluyen calambres del escribiente, episodios de ataxia intermitente, parálisis corporal total, parkinsonismo y calambres musculares nocturnos en las piernas.⁴¹

Con menor frecuencia, se han descrito pacientes con hemiplejía alternante de la infancia, migraña hemipléjica, vómitos cíclicos y episodios similares a ictus con hemiparesia transitoria, disartria o afasia.^{17,42-44}

De manera excepcional, el DFGLUT1 puede acompañarse de anemia hemolítica.⁴⁵⁻⁴⁷

e. Patrón temporal de las manifestaciones clínicas

Los síntomas se desarrollan con un patrón específico según la edad y el momento de inicio de la manifestación clínica: los movimientos paroxísticos de los ojos y la cabeza, junto con las convulsiones, son características de presentación temprana en la infancia.^{29,35} El deterioro del desarrollo se vuelve cada vez más evidente y es seguido por ataxia y distonía inducida por el esfuerzo, entre otras anomalías del movimiento que se desarrollan con el tiempo. Con frecuencia,

los trastornos del movimiento se convierten en los principales síntomas en pacientes adolescentes y adultos.^{30,31} El curso temporal de las principales manifestaciones clínicas en el DFGLUT1 se esquematiza en la *Figura 1*.

MECANISMO, CARACTERÍSTICAS MOLECULARES Y PATRONES DE HERENCIA

GLUT1 es una proteína integral de membrana que consta de 492 aminoácidos (*Figura 2 a*). Su función principal consiste en el transporte de D-glucosa, entre compartimientos (*Figura 2 b*).² Se expresa principalmente en eritrocitos, células estromales de la placenta, células de la glía y células endoteliales de la barrera hematoencefálica, donde facilita el pasaje de glucosa desde la circulación periférica hacia el SNC.⁵¹⁻⁵³

Esta proteína es codificada por el gen *SLC2A1*, que se localiza en el brazo corto del cromosoma 1 y está constituido por 10 exones, todos ellos codificantes (1 y 10 en forma parcial) (*Figura 2 c*).^{54,55}

El DFGLUT1 se manifiesta cuando, a causa de una alteración en el gen *SLC2A1*, la calidad o cantidad de la proteína GLUT1 no es suficiente para asegurar un suministro adecuado de glucosa hacia el SNC, lo que afecta la función y el desarrollo neurológico.^{1,2} Se ha establecido que la gravedad del cuadro clínico es inversamente proporcional a la actividad residual de GLUT1 y que una actividad menor al 25 % no sería

compatible con la vida.^{38,56-58}

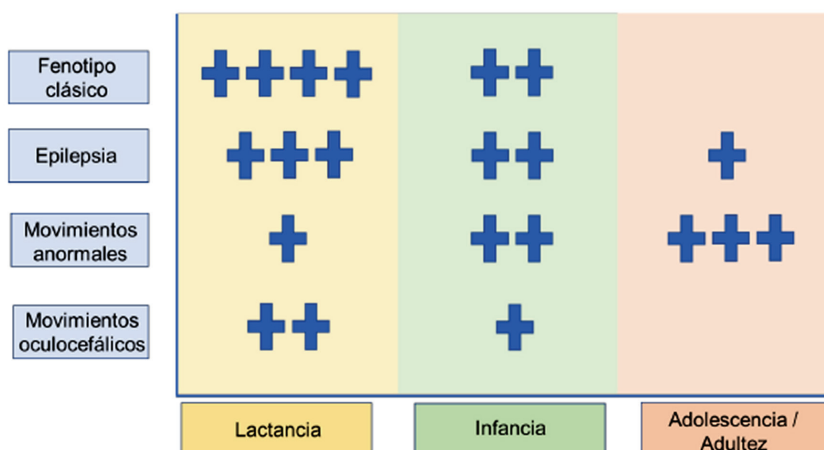
Mientras que la mayoría de los pacientes con DFGLUT1 presentan una variante *de novo* y en heterocigosis en el gen *SLC2A1*, alrededor del 10 % posee un progenitor afectado con quien comparte dicha variante y, por lo tanto, presenta un patrón de herencia autosómico dominante.^{4,5,17,18,41,59,60} Adicionalmente, existen unos pocos casos documentados de herencia autosómica recesiva.^{5,56,61}

Las variantes deletéreas asociadas a DFGLUT1 se distribuyen a lo largo de todo el gen *SLC2A1*, si bien el exón 4 concentra un mayor número de ellas, y algunos aminoácidos se encuentran alterados con mayor frecuencia que otros (*Figura 3*).^{3-5,62}

Aproximadamente el 90 % de las variantes reportadas en pacientes afectados con DFGLUT1 involucran una o unas pocas bases del gen *SLC2A1*.^{5,17} En mucha menor medida se han reportado casos con grandes deleciones o duplicaciones, que incluso pueden involucrar el gen completo.^{5,17,65,66}

Se ha descrito cierto grado de asociación entre el tipo de variante patogénica y la gravedad del cuadro clínico, mientras que no se encontró relación entre el genotipo y el grado de respuesta a la DC.^{4,5,23,38} De todas formas, cabe aclarar que el DFGLUT1 posee una gran heterogeneidad fenotípica e incluso pacientes con un mismo genotipo pueden presentar características clínicas muy diferentes.^{5,59}

FIGURA 1. Representación esquemática del patrón temporal de las principales manifestaciones clínicas en pacientes con DFGLUT1



Muy frecuente: ++++.

Frecuente: +++.

Moderadamente frecuente: ++.

Poco frecuente: +.

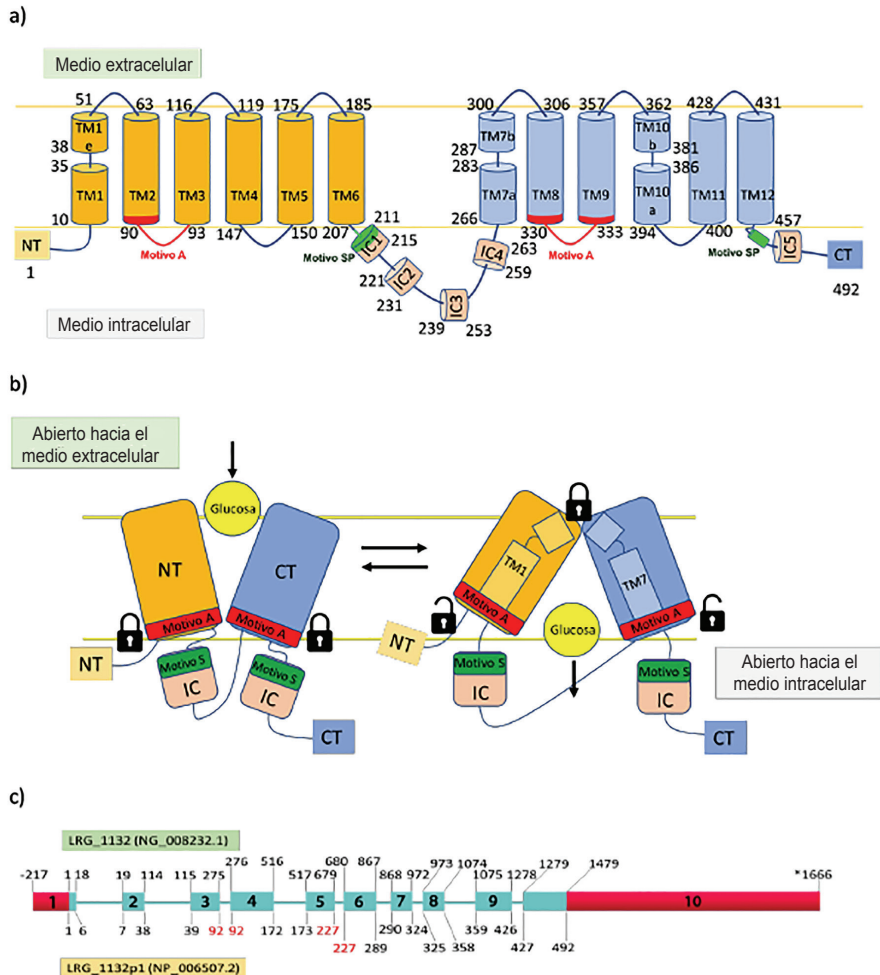
DIAGNÓSTICO

a. Estudio del líquido cefalorraquídeo

El biomarcador por excelencia del DFGLUT1 es la hipoglucorraquia, confirmada en presencia

de normoglucemia.^{3,38,67} El 90 % de los pacientes presenta niveles de glucorraquia por debajo de 40 mg/dl.^{57,67,68} La punción lumbar debe realizarse con un ayuno previo de 4 a 6 horas para

FIGURA 2. Características del gen SLC2A1 y la proteína GLUT1

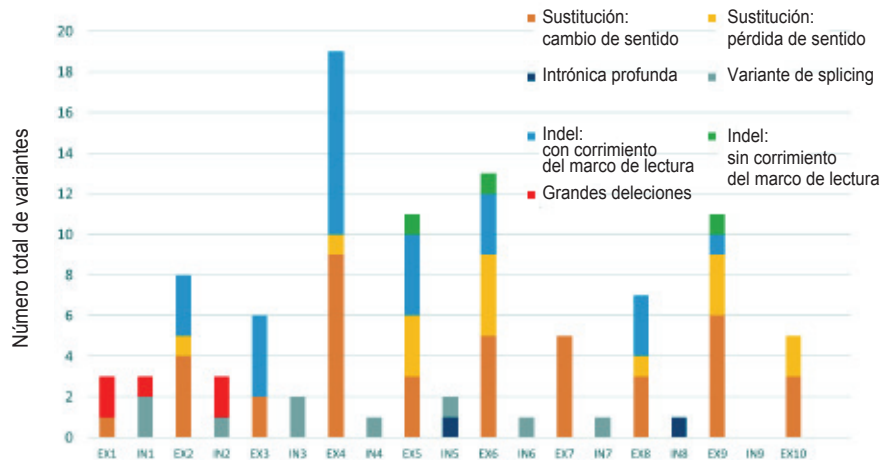


a) **Distribución topográfica de la proteína GLUT1 en la membrana plasmática.** Los primeros 6 segmentos transmembrana (TM1-TM6) forman el dominio aminoterminal (NT). Los siguientes 6 (TM7-TM12), el dominio carboxiterminal (CT). El largo segmento intracitoplasmático que conecta ambos dominios contiene 4 hélices o dominios intracitoplasmáticos (IC1-IC4). La posición de IC5 en el extremo CT no se conoce con exactitud. GLUT1 posee dos firmas propias de la superfamilia principal de proteínas transportadoras (MFS por su sigla en inglés), llamados **Motivos A**. Una copia entre TM2 y TM3 ($G_{84}LFVNRFGRR_{93}$) y otra entre TM8 y TM9 ($L_{32}5FVVERAGRR_{334}$). Asimismo, se encuentran presentes dos firmas propias de la subfamilia de transportadores de azúcares o **Motivos SP**, una copia en el dominio NT, a continuación de TM6 ($P_{208}ESPR_{212}$) y una copia en el dominio CT, a continuación de TM12 ($P_{208}ESPR_{212}$).^{48,49}

b) **Mecanismo de transporte simplificado.** La proteína alterna entre dos estructuras, una con la hendidura de unión a la glucosa hacia el medio extracelular y una segunda estructura con la hendidura hacia el interior celular. La primera es estabilizada por la formación de uniones electrostáticas entre aminoácidos cargados en los Motivos A y SP en cada mitad de la proteína, donde también contribuyen los dominios IC. La segunda estructura es estabilizada por la interacción entre los segmentos TM7 y TM1. La mitad CT aporta la mayoría de los aminoácidos que participan en la unión a la glucosa, mientras que el dominio NT es el que rota para permitir el pasaje entre las estructuras alternativas.^{48,49,50} La energía necesaria para el transporte la aporta el gradiente de glucosa entre compartimentos.²

c) **Representación del gen SLC2A1.** Las regiones exónicas codificantes se representan con cajas celestes, mientras que las no traducibles se representan en rojo. En la parte superior, se indica la posición de los nucleótidos en los límites de cada exón. En la inferior, se indica el rango de aminoácidos codificados. La posición de aquellos traducidos a partir codones que se forman del empalme exón-exón se marca con rojo.

FIGURA 3. Distribución a lo largo del gen *SLC2A1* de las variantes reportadas a ClinVar, asociadas a DFGLUT1 y clasificadas como patogénicas o posiblemente patogénicas, sin conflicto de interpretación (102 variantes totales; base de datos actualizada al 14-7-2021)



Las variantes en el número de copias se asignan al exón/intrón que contiene la primera base comprometida. No se encuentran, en esta base, grandes duplicaciones que cumplan estos criterios, lo que sugiere que son infrecuentes en el DFGLUT1.^{63,64}

EX: exón.

IN: intrón.

Indel: deleción-inserción.

estabilizar los niveles de glucosa en el líquido ceforraquídeo (LCR).^{28,69} La concentración de glucosa en sangre periférica debe determinarse inmediatamente antes de la punción, de manera tal que tenga relación temporal con la glucorraquia y evite la fase de hiperglucemia por estrés que puede asociarse a esta maniobra.

El cociente entre el valor de glucosa en el LCR y en sangre periférica también es un marcador diagnóstico de utilidad, siendo en la mayoría de los casos menor a 0,4.^{3,67}

Los pacientes con DFGLUT1 presentan hipoglucorraquia acompañada de niveles normales o bajos de ácido láctico en LCR, lo que ayuda a diferenciarlos de otras condiciones que también cursan con hipoglucorraquia, como los procesos infecciosos bacterianos del SNC y algunas enfermedades mitocondriales.⁷⁰⁻⁷²

Las características citoquímicas del LCR reportadas en un grupo de 157 pacientes con DFGLUT1 por Leen y cols. se resumen en la *Tabla 1*.⁶⁸

b. Estudio del gen *SLC2A1*

El estudio molecular de elección para caracterizar al DFGLUT1 comienza con la secuenciación Sanger del gen *SLC2A1*. Se deben analizar sus 10 exones, incluidas al menos 10 bases intrónicas flanqueantes de cada uno de ellos. Si la secuenciación resulta negativa, se debe analizar la presencia de grandes deleciones o duplicaciones mediante una metodología sensible a este tipo de variantes, como por ejemplo la técnica de MLPA (por la sigla en inglés de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*).

TABLA 1. Características generales del líquido ceforraquídeo, obtenidas a partir de 157 pacientes con DFGLUT1

Característica	Valor
Recuento de células	Dentro del rango de referencia del laboratorio
Niveles de proteínas	Dentro del rango de referencia del laboratorio
Glucorraquia	En el rango de 16,2 a 50,2 mg/dl (la mayoría < 40 mg/dl)
CGLU	En el rango de 0,19 a 0,59 (la mayoría < 0,4)
Ácido láctico	Disminuido o dentro de los valores de referencia del laboratorio

CGLU: cociente entre el valor de glucosa en líquido ceforraquídeo y en sangre periférica.

La secuenciación masiva en paralelo y la hibridación genómica comparada ofrecen la ventaja de estudiar el gen *SLC2A1* en simultáneo con una gran cantidad de genes, lo que puede resultar útil a los fines del diagnóstico diferencial.⁷³ Sin embargo, el acceso en la Argentina a este tipo de estudios es aún limitado y su costo, elevado en comparación con la combinación clásica Sanger/MLPA.⁷⁴

Actualmente el Hospital Garrahan ofrece la estrategia de estudio clásica del gen *SLC2A1* a aquellos pacientes atendidos por el Servicio de Neurología que cumplen los criterios clínicos y citoquímicos en LCR de DFGLUT1.

Una vez caracterizado y confirmado molecularmente el caso índice, es recomendable extender el estudio genético a sus padres, para descartar el origen familiar de la patología.⁶⁰

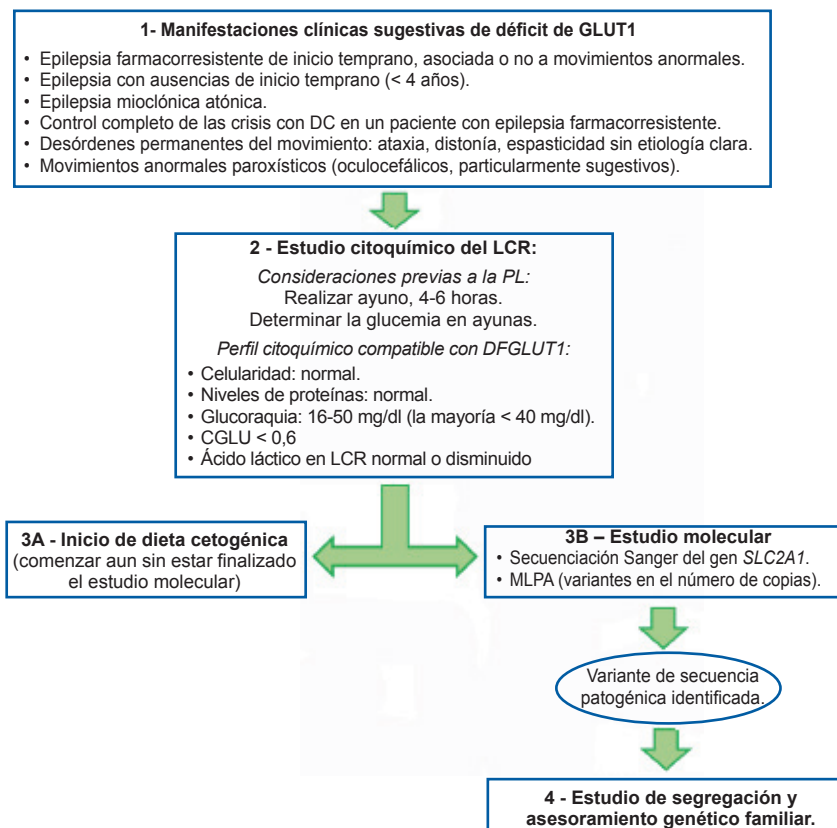
Un pequeño porcentaje de pacientes con

diagnóstico clínico de DFGLUT1 presentan un estudio molecular del gen *SLC2A1* negativo.⁷⁵ Es posible que, en estos casos, la variante responsable se encuentre en regiones génicas no estudiadas rutinariamente, como el promotor y las regiones intrónicas profundas.^{66,75,76} Recientemente se ha planteado que variantes patogénicas en otros genes podrían causar un cuadro similar al DFGLUT1, ya sea por sí mismos o indirectamente alterando el funcionamiento del gen *SLC2A1*.^{77,78}

ESQUEMA PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO INICIAL DE LOS PACIENTES CON DFGLUT1

A partir de la información presentada, proponemos el siguiente esquema para el diagnóstico y manejo inicial de los pacientes con DFGLUT1 (Figura 4).

FIGURA 4. Esquema para el diagnóstico y manejo inicial de los pacientes con DFGLUT1



DC: dieta cetogénica.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

PL: punción lumbar.

CGLU: cociente entre el valor de glucosa en líquido cefalorraquídeo y en sangre periférica.

MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

El tratamiento de elección para el DFGLUT1 es la DC, una dieta alta en grasas que produce un cambio metabólico hacia la cetosis nutricional. Al aumentar los cuerpos cetónicos en sangre, estos pueden reemplazar la glucosa en su papel como fuente de carbono y energía del SNC.^{79,80}

La terapia con dieta cetogénica (TDC) debe iniciarse lo antes posible para obtener los mejores resultados, aun en ausencia del estudio molecular confirmatorio.^{21,22,81,82} Una revisión reciente sobre la eficacia de la TDC en 270 pacientes con DFGLUT1 demostró que el 83 % de los pacientes mejoraron su epilepsia con la dieta y que este efecto se correlacionó con la edad al inicio del tratamiento.⁸³

De manera análoga, tanto los desórdenes del movimiento como los trastornos neurocognitivos también presentan mejoría significativa con la TDC.^{23,31,59}

Aunque el manejo general de la TDC ha sido publicado en el reciente consenso sobre epilepsias refractarias, hay consideraciones específicas de esta terapia para el manejo de los pacientes con DFGLUT1 (*Tabla 2*).⁸⁴

La DC clásica y la dieta de Atkins modificada (DAM) han demostrado una alta eficacia en el control de las crisis: una reducción significativa en el 80 % de los pacientes tratados y disminución de fármacos antiepilépticos en el 64 %.²²

La DC clásica provee altos niveles de cetosis y es la que se prefiere en niños pequeños,

especialmente en aquellos menores de 3 años.²³ En adolescentes y adultos, la DAM puede indicarse para mejorar la adherencia, el cumplimiento y la calidad de vida. No se recomienda la dieta de bajo índice glucémico, ya que provee muy poca cetosis y no hay evidencia de beneficio en el DFGLUT1.⁸¹

En cuanto a la seguridad relacionada a este tratamiento, los trabajos publicados muestran que la mayoría de los pacientes no presentan efectos adversos.⁸³ Quizás la complicación más frecuente observada sea la falta de adherencia a la dieta en el largo plazo.⁸³

En relación con la duración del tratamiento, se lo considerará hasta la adolescencia e incluso hasta la edad adulta. Para prevenir los efectos adversos de la dieta a largo plazo, se aconseja un seguimiento nutricional y metabólico minucioso en manos de especialistas.⁸⁵

A pesar de la alta eficacia que ha demostrado la TDC en el DFGLUT1, un porcentaje de estos pacientes no responde a esta en cuanto al control de las convulsiones y los movimientos anormales, así como a alcanzar una mejora apreciable a nivel cognitivo.^{83,86} Por tales motivos, se están buscando tratamientos para usar como complemento de la DC. Uno de ellos es el caso de la triheptanoína, un triglicérido sintético que sirve como sustrato para generar los intermediarios del ciclo de Krebs que no pueden ser suplidos por la glucosa. Este fármaco mostró resultados iniciales alentadores al ser probado en cohortes

TABLA 2. Comparación de las indicaciones y recomendaciones de tratamiento con terapia cetogénica para la epilepsia infantil farmacorresistente y el déficit de Glut1

Criterio	DC para epilepsia infantil farmacorresistente	DC para DFGLUT1
Indicación:		
Epilepsia	Control de crisis insuficiente luego de 2 o más FAE	Primera línea de tratamiento
Desorden del movimiento	No está indicada	Primera línea de tratamiento
Desarrollo psicomotor	No está indicada	Primera línea de tratamiento
Tratamiento:		
Inicio	Opcional	Al diagnóstico, a cualquier edad, cuanto antes
Duración	2 años o más	Hasta la adultez
Cetosis y radio cetogénico	Variable	Lo más alto tolerable
DBIG	Opcional	No recomendable
Monitoreo de cetosis	En orina o sangre	En sangre
Medir niveles de carnitina	Opcional	Recomendado
Monitoreo de efectos adversos	Recomendado	Imprescindible

DC: dieta cetogénica

FAE: fármacos antiepilépticos

DBIG: dieta de bajo índice glucémico

pequeñas de pacientes, particularmente en el control del número y la duración de los eventos paroxísticos motores y no motores.⁸⁷⁻⁸⁹ Sin embargo, un ensayo clínico posterior no demostró eficacia clínica en cuanto al control de las crisis y los desórdenes del movimiento.⁹⁰

Otra alternativa son las cetonas y los cetoésteres orales que, si bien se encuentran ampliamente disponibles en el mercado, no cuentan con recomendaciones para su uso en el DFGLUT1.

Una serie de moléculas pequeñas han despertado el interés por su habilidad de aumentar la actividad de GLUT1, como por ejemplo el ácido alfa lipoico (ácido tióctico), el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1R), el factor de transcripción inducible por hipoxia-1a (Hif1a), la proteína morfogénica ósea 2 (BMP2) y el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21).⁹¹

Finalmente, la terapia génica es la gran promesa para mejorar la calidad de vida de estos pacientes en el futuro próximo. Recientemente se han obtenido resultados prometedores en modelos de ratón y cerdo, tratados con vectores adenovirales recombinantes que portan una copia funcional del gen *SLC2A1*.^{92,93}

CONCLUSIÓN

El síndrome de DFGLUT1 es una entidad que se presenta con un amplio espectro clínico, sin embargo, hay manifestaciones que son altamente sugestivas, como los movimientos oculocéfálicos anormales y las convulsiones farmacorresistentes de inicio en los primeros años de vida, se asocian estas últimas o no con movimientos anormales.

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de los niveles de glucosa en LCR en relación con la glucemia, y se confirma con el estudio completo del gen *SLC2A1*. En los casos en los que este último resulte positivo, se extenderá a los padres del caso índice para poder realizar un adecuado asesoramiento genético familiar.

Ante una fuerte sospecha clínica, la TDC debe iniciarse tempranamente, ya que mejora el pronóstico a largo plazo, inclusive previo a la confirmación molecular, ya que esta última puede demorar o ser negativa en un pequeño porcentaje de estos pacientes.

La sospecha diagnóstica temprana, junto con una adecuada caracterización clínica y la disponibilidad del estudio del gen *SLC2A1* resultan fundamentales para reducir el tiempo

al diagnóstico y acelerar la implementación del tratamiento más eficaz.

Actualmente, en la Argentina no contamos con datos estadísticos sobre el DFGLUT1, por lo cual consideramos que sería importante realizar un relevamiento nacional para conocer con certeza la situación de esta patología en nuestro país. ■

REFERENCIAS

- Seidner G, Álvarez MG, Yen JI, O'Driscoll KR, et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet.* 1998; 18(2):188-91.
- Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch.* 2020; 472(9):1299-343.
- Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome - 2007 update. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49(9):707-16.
- Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: The expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010; 133(Pt 3):655-70.
- Hully M, Vuillaumier-Barrot S, Le Bizet C, Boddaert N, et al. From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes. *Eur J Med Genet.* 2015; 58(9):443-54.
- De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med.* 1991; 325(10):703-9.
- Gras D, Roze E, Caillet S, Méneret A, et al. GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris).* 2014; 170(2):91-9.
- De Giorgis V, Veggioni P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: Current state of the art. *Seizure.* 2013; 22(10):803-11.
- Mullen SA, Marini C, Suls A, Mei D, et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol.* 2011; 68(9):1152-5.
- Striano P, Weber YG, Tolia MR, Schubert J, et al. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2012; 78(8):557-62.
- Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol.* 2012; 72(5):807-15.
- Lebon S, Suarez P, Alija S, Korff CM, et al. When should clinicians search for GLUT1 deficiency syndrome in childhood generalized epilepsies? *Eur J Paediatr Neurol.* 2015; 19(2):170-5.
- Larsen J, Johannesen KM, Ek J, Tang S, et al. The role of *SLC2A1* mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia.* 2015; 56(12):e203-8.
- Mullen SA, Berkovic SF, ILAE Genetics Commission. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2018; 59(6):1148-53.
- Suls A, Mullen SA, Weber YG, Verhaert K, et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol.* 2009; 66(3):415-9.
- Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, Lawrence KM, et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia.* 2012; 53(12):e204-7.
- Pearson TS, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, De Vivo DC. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013; 13(4):342.
- Ramm-Petersen A, Nakken KO, Haavardsholm KC, Selmer KK. GLUT1-deficiency syndrome: Report of a four-generation Norwegian family with a mild phenotype.

- Epilepsy Behav.* 2017; 70(Pt A):1-4.
19. Afawi Z, Suls A, Ekstein D, Kivity S, et al. Mild adolescent/adult onset epilepsy and paroxysmal exercise-induced dyskinesia due to GLUT1 deficiency. *Epilepsia.* 2010; 51(12):2466-9.
20. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, et al. Glucose transporter type i deficiency syndrome: Epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia.* 2012; 53(9):1503-10.
21. Ramm-Petersen A, Nakken KO, Skogseid IM, Randby H, et al. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: Results from a retrospective Norwegian study. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55(5):440-7.
22. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure.* 2016; 35:83-7.
23. Hao J, Kelly DI, Su J, Pascual JM. Clinical aspects of glucose transporter type 1 deficiency: Information from a global registry. *JAMA Neurol.* 2017; 74(6):727-32.
24. Coman DJ, Sinclair KG, Burke CJ, Appleton DB, et al. Seizures, ataxia, developmental delay and the general paediatrician: Glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2006; 42(5):263-7.
25. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: A prospective population-based national cohort. *Brain.* 2019; 142(8):2303-18.
26. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010: Censo del Bicentenario: resultados definitivos. Serie B N2. Tomo 1. Buenos Aires: INDEC; 2012.
27. Monese E, Cersósimo R, Escobal N, Sassone A, et al. Early-onset absence epilepsy associated with GLUT 1 deficiency. *J Pediatr Epilepsy.* 2012; 1(2):129-32.
28. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; 100(3):272-7.
29. Akman CI, Yu J, Alter A, Engelstad K, De Vivo DC. Diagnosing Glucose Transporter 1 Deficiency at Initial Presentation Facilitates Early Treatment. *J Pediatr.* 2016; 171:220-6.
30. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, et al. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: A follow-up study. *J Neurol.* 2014; 261(3):589-99.
31. Alter AS, Engelstad K, Hinton VJ, Montes J, et al. Long-term clinical course of Glut1 deficiency syndrome. *J Child Neurol.* 2015; 30(2):160-9.
32. Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev.* 2015; 37(8):780-9.
33. Leary LD, Wang D, Nordli DR, Engelstad K, De Vivo DC. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia.* 2003; 44(5):701-7.
34. Vaudano AE, Olivetto S, Ruggieri A, Gessaroli G, et al. Brain correlates of spike and wave discharges in GLUT1 deficiency syndrome. *Neuroimage Clin.* 2017; 13:446-54.
35. Pearson TS, Pons R, Engelstad K, Kane SA, et al. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology.* 2017; 88(17):1666-73.
36. Pons R, Collins A, Rotstein M, Engelstad K, De Vivo DC. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov Disord.* 2010; 25(3):275-81.
37. Roubergue A, Apartis E, Mesnage V, Doummar D, et al. Dystonic tremor caused by mutation of the glucose transporter gene GLUT1. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34(2):483-8.
38. Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, et al. Glut-1 deficiency syndrome: Clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol.* 2005; 57(1):111-8.
39. Tzadok M, Nissenkorn A, Porper K, Matot I, et al. The many faces of glut1 deficiency syndrome. *J Child Neurol.* 2014; 29(3):349-59.
40. Liu Y, Bao X, Wang D, Fu N, et al. Allelic variations of glut-1 deficiency syndrome: The Chinese experience. *Pediatr Neurol.* 2012; 47(1):30-4.
41. Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. In Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace E (eds). GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2002. [Acceso: 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/>
42. Rotstein M, Doran J, Yang H, Ullner PM, et al. Glut1 deficiency and alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2009; 73(23):2042-4.
43. Braakman HMH, Engelen M, Nicolai J, Willemsen MAAP. Stroke mimics add to the phenotypic spectrum of GLUT1 deficiency syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; 89(6):668-70.
44. Weller CM, Leen WG, Neville BGR, Duncan JS, et al. A novel SLC2A1 mutation linking hemiplegic migraine with alternating hemiplegia of childhood. *Cephalalgia.* 2015; 35(1):10-5.
45. Bawazir WM, Gevers EF, Flatt JF, Ang AL, et al. An infant with pseudohyperkalemia, hemolysis, and seizures: Cation-leaky GLUT1-deficiency syndrome due to a SLC2A1 mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(6):E987-93.
46. Flatt JF, Guizouarn H, Burton NM, Borgese F, et al. Stomatin-deficient cryohydrocytosis results from mutations in SLC2A1: A novel form of GLUT1 deficiency syndrome. *Blood.* 2011; 118(19):5267-77.
47. Weber YG, Storch A, Wuttke T V, Brockmann K, et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest.* 2008; 118(6):2157-68.
48. Custódio TF, Paulsen PA, Frain KM, Pedersen BP. Structural comparison of GLUT1 to GLUT3 reveal transport regulation mechanism in sugar porter family. *Life Sci Alliance.* 2021; 4(4):e202000858.
49. Deng D, Xu C, Sun P, Wu J, et al. Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1. *Nature.* 2014; 510(7503):121-5.
50. Yan N. Structural advances for the major facilitator superfamily (MFS) transporters. *Trends Biochem Sci.* 2013; 38(3):151-9.
51. Vannucci SJ, Clark RR, Koehler-Stec E, Li K, et al. Glucose Transporter Expression in Brain: Relationship to Cerebral Glucose Utilization. *Dev Neurosci.* 1998; 20(4-5):369-79.
52. Frolova AI, Moley KH. Quantitative analysis of glucose transporter mRNAs in endometrial stromal cells reveals critical role of GLUT1 in uterine receptivity. *Endocrinology.* 2011; 152(5):2123-8.
53. Moley KH. Diabetes and Preimplantation Events of Embryogenesis. *Semin Reprod Med.* 1999; 17(2):137-52.
54. Shows TB, Eddy RL, Byers MG, Fukushima Y, et al. Polymorphic human glucose transporter gene (GLUT) is on chromosome 1p31.3→p35. *Diabetes.* 1987; 36(4):546-9.
55. Fukumoto H, Seino S, Imura H, Seino Y, Bell GI. Characterization and expression of human HepG2/erythrocyte glucose-transporter gene. *Diabetes.* 1988; 37(5):657-61.
56. Rotstein M, Engelstad K, Yang H, Wang D, et al. Glut1 deficiency: inheritance pattern determined by haploinsufficiency. *Ann Neurol.* 2010; 68(6):955-8.

57. Yang H, Wang D, Engelstad K, Bagay L, et al. Glut1 deficiency syndrome and erythrocyte glucose uptake assay. *Ann Neurol*. 2011; 70(6):996-1005.
58. Ohtsuki S, Kikkawa T, Hori S, Terasaki T. Modulation and compensation of the mRNA expression of energy related transporters in the brain of glucose transporter 1-deficient mice. *Biol Pharm Bull*. 2006; 29(8):1587-91.
59. De Giorgis V, Teutonico F, Cereda C, Balottin U, et al. Sporadic and familial glut1ds Italian patients: A wide clinical variability. *Seizure*. 2015; 24:28-32.
60. Klepper J, Willemsen M, Verrips A, Guertsen E, et al. Autosomal dominant transmission of GLUT1 deficiency. *Hum Mol Genet*. 2001; 10(1):63-8.
61. Klepper J, Scheffer H, Elsaid MF, Kamsteeg E-J, et al. Autosomal recessive inheritance of GLUT1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics*. 2009; 40(5):207-10.
62. Pascual JM, Wang D, Yang R, Shi L, et al. Structural signatures and membrane helix 4 in GLUT1: inferences from human blood-brain glucose transport mutants. *J Biol Chem*. 2008; 283(24):16732-42.
63. Landrum MJ, Chitipiralla S, Brown GR, Chen C, et al. ClinVar: improvements to accessing data. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48(D1):D835-44.
64. Pérez-Palma E, Gramm M, Nürnberg P, May P, et al. Simple ClinVar: an interactive web server to explore and retrieve gene and disease variants aggregated in ClinVar database. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47(W1):W99-105.
65. Aktas D, Utine EG, Mrasek K, Weise A, et al. Derivative chromosome 1 and GLUT1 deficiency syndrome in a sibling pair. *Mol Cytogenet*. 2010; 3(1):10.
66. Hashimoto N, Kagitani-Shimono K, Sakai N, Otomo T, et al. SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Hum Genet*. 2011; 56(12):846-51.
67. De Vivo DC, Wang D. Glut1 deficiency: CSF glucose. How low is too low? *Rev Neurol (Paris)*. 2008; 164(11):877-80.
68. Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ, Scheffer H, et al. Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: A systematic review. *JAMA Neurol*. 2013; 70(11):1440-4.
69. Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain Dev*. 2009; 31(7):545-52.
70. Hoffmann GF, Surtees RA, Wevers RA. Cerebrospinal fluid investigations for neurometabolic disorders. *Neuropediatrics*. 1998; 29(2):59-71.
71. Cunha BA. Cerebrospinal fluid (CSF) lactic acid levels: a rapid and reliable way to differentiate viral from bacterial meningitis or concurrent viral/bacterial meningitis. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(1):211.
72. Leen WG, De Wit CJ, Wevers RA, Van Engelen BG, et al. Child neurology: Differential diagnosis of a low CSF glucose in children and young adults. *Neurology*. 2013; 81(24):e178-81.
73. Atli EI, Atli E, Yalcintepe S, Demir S, et al. Customized targeted massively parallel sequencing enables more precisely diagnosis of patients with epilepsy. *Intern Med J*. 2021[Online ahead of print].
74. Vishnupolska SA, Turjanski AG, Herrera Piñero M, Groisman B, et al. Genetics and genomic medicine in Argentina. *Mol Genet Genomic Med*. 2018; 6(4):481-91.
75. Klepper J. Absence of SLC2A1 mutations does not exclude glut1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics*. 2013; 44(4):235-6.
76. Liu YC, Lee JWA, Bellows ST, Damiano JA, et al. Evaluation of non-coding variation in GLUT1 deficiency. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58(12):1295-302.
77. Sánchez-Lijarcio O, Yubero D, Leal F, Couce ML, et al. The clinical and biochemical hallmarks generally associated with GLUT1DS may be caused by defects in genes other than SLC2A1. *Clin Genet*. 2022 [Online ahead of print].
78. Mayorga L, Gamboni B, Mampel A, Roqué M. A frame-shift deletion in the PURA gene associates with a new clinical finding: Hypoglycorrhachia. Is GLUT1 a new PURA target? *Mol Genet Metab*. 2018; 123(3):331-6.
79. Nordli DRJ, De Vivo DC. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia*. 1997; 38(7):743-9.
80. Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008; 49(Suppl 8):46-9.
81. Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*. 2020; 5(3):354-65.
82. Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroja EC, González Gutiérrez-Solana L, García Alcolea B, et al. Classic ketogenic diet and modified atkins diet in SLC2A1 positive and negative patients with suspected glut1 deficiency syndrome: A single center analysis of 18 cases. *Nutrients*. 2021; 13(3):840.
83. Schwantje M, Verhagen LM, van Hasselt PM, Fuchs SA. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome and the ketogenic diet. *J Inherit Metab Dis*. 2020; 43(2):216-22.
84. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018; 3(2):175-92.
85. Armeno M, Araujo C, Sotomontesano B, Caraballo RH. Actualización sobre los efectos adversos durante la terapia con dieta cetogénica en la epilepsia refractaria pediátrica. *Rev Neurol*. 2018; 66(6):193-200.
86. Bekker YAC, Lambrechts DA, Verhoeven JS, van Bostel J, et al. Failure of ketogenic diet therapy in GLUT1 deficiency syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019; 23(3):404-9.
87. Pascual JM, Liu P, Mao D, Kelly DI, et al. Triheptanoin for glucose transporter type 1 deficiency (G1D): Modulation of human ictogenesis, cerebral metabolic rate, and cognitive indices by a food supplement. *JAMA Neurol*. 2014; 71(10):1255-65.
88. Mochel F, Hainque E, Gras D, Adanyeguh IM, et al. Triheptanoin dramatically reduces paroxysmal motor disorder in patients with GLUT1 deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(5):550-3.
89. Hainque E, Gras D, Meneret A, Atencio M, et al. Long-term follow-up in an open-label trial of triheptanoin in GLUT1 deficiency syndrome: A sustained dramatic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90(11):1291-3.
90. Globe Newswire UPI. Ultragenyx announces negative topline results from phase 3 study of UX007 in patients with Glut1 DS with disabling movement disorders. 2018. [Acceso: 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://ir.ultragenyx.com/node/11226/pdf>
91. Tang M, Park SH, De Vivo DC, Monani UR. Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019; 6(9):1923-32.
92. Nakamura S, Muramatsu SI, Takino N, Ito M, et al. Gene therapy for Glut1-deficient mouse using an adeno-associated virus vector with the human intrinsic GLUT1 promoter. *J Gene Med*. 2018; 20(4):e3013.
93. Nakamura S, Osaka H, Muramatsu SI, Takino N, et al. Intra-cisterna magna delivery of an AAV vector with the GLUT1 promoter in a pig recapitulates the physiological expression of SLC2A1. *Gene Ther*. 2021; 28(6):329-38.

Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: clinical aspects, diagnosis, and treatment

Gabriel M. Veneruzzo^a , Mariana A. Loos^b , Marisa Armeno^c , Cristina N. Alonso^a ,
Roberto H. Caraballo^b 

ABSTRACT

Glucose transporter type 1 deficiency with a typical onset is a genetic disorder associated with the *SLC2A1* gene. Usually appears during the first years of life with severe developmental delay, drug-resistant epilepsy, and movement disorders. Diagnosis is suspected based on clinical manifestations and a low glucose level in cerebrospinal fluid, and should be confirmed by the molecular genetic study of the *SLC2A1* gene.

As it is a rare disease with variable clinical expression, early diagnosis is often challenging for the healthcare team. Nevertheless, this is important because early implementation of ketogenic therapy will lead to control of the clinical manifestations and a better long-term prognosis.

Here we review the glucose transporter type 1 deficiency syndrome focusing on its clinical, biochemical, molecular, and therapeutic characteristics.

Key words: *glucose transporter type 1, SLC2A1, dyskinesias, epilepsy, ketogenic diet.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02677.eng>

To cite: Veneruzzo GM, Loos MA, Armeno M, Alonso CN, Caraballo RH. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: clinical aspects, diagnosis, and treatment. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202677.

^a Laboratory of Genomics; ^b Department of Neurology; ^c Department of Nutrition. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Gabriel Veneruzzo: gabrielveneruzzo@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 4-5-2022

Accepted: 6-3-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

LIST OF ABBREVIATIONS

CSF: cerebrospinal fluid
 CNS: central nervous system
 GLUT1: glucose transporter type 1
 GLUT1DS: glucose transporter type 1 deficiency syndrome
 KD: ketogenic diet
 KDT: ketogenic diet therapy
 MAD: modified Atkins diet

INTRODUCTION

Glucose transporter type 1 deficiency syndrome is a neurometabolic disorder that usually appears in the first months of life and is secondary to deleterious sequence variants in the *SLC2A1* gene.¹ This gene encodes the glucose transporter type 1 (GLUT1), which is primarily responsible for the entry of glucose into the central nervous system (CNS).² Loss of function of one of the *SLC2A1* alleles has been found to affect glucose transport, causing the disease.¹

The so-called classic phenotype accounts for the majority of cases reported in the literature.³⁻⁵ It is characterized by an onset in the first years of life, drug-resistant seizures, delayed psychomotor development, acquired microcephaly, spasticity, ataxia, and movement disorders.⁶⁻⁸ Since it was first described and because of the identification of the genetic cause, the phenotypic spectrum has expanded considerably. In recent decades, a diverse group of related epileptic syndromes has been recognized.⁹⁻¹⁶ Less severe forms have also been described, generally manifesting later in life.^{5,7,17-19}

Historically, for patients with GLUT1DS there is a delay in the definitive diagnosis of 6 to 11 years.^{4,5,20,21} The low prevalence of the disorder in daily practice, its wide phenotypic heterogeneity, and the lack of access to molecular studies may be the main reasons for this delay. Early diagnosis is important to start the ketogenic diet (KD), the current treatment of choice, as soon as possible. Early initiation of the KD has been shown to improve seizure control and overall outcome.²¹⁻²³

The aim of this study was to provide a literature review on GLUT1DS with a focus on its clinical, molecular, diagnostic, and therapeutic characteristics.

CURRENT SITUATION OF GLUT1DS IN THE WORLD AND IN ARGENTINA

In the literature, highly variable incidence rates have been proposed for GLUT1DS, ranging from 1 in 90 000 to 1 in 24 000 live births.^{13,24,25}

The Interdisciplinary Ketogenic Diet Therapy Team of Hospital Garrahan is currently seeing 6 patients diagnosed with GLUT1DS and estimates that there are at least 30 confirmed cases in our country (unpublished data). There is a clear gap between the estimated number of patients countrywide and the expected number based on international statistics. Considering the current Argentine population and assuming that the local incidence is within the international range, we would expect between 450 and 1670 individuals with the disorder countrywide.²⁶

CLINICAL CHARACTERISTICS

GLUT1DS has a wide phenotypic spectrum, ranging from mild movement disorders to severe forms including encephalopathy, epilepsy, and delayed psychomotor development.

The classical phenotype (MIM #606777) is the most frequent and accounts for 85% of cases reported.³⁻⁵ Patients classically present with early onset encephalopathy, drug-resistant seizure, delayed psychomotor development, and deceleration of head growth with acquired microcephaly. In addition, motor involvement, including ataxia, spasticity, and dystonia, is often observed.^{5,7}

In recent years, the phenotypic spectrum of non-classical forms has markedly expanded; there are late-onset cases with mild psychomotor involvement, pure epileptic syndromes such as myoclonic atonic epilepsy or early onset absence epilepsy, and even patients without epilepsy, in whom permanent and paroxysmal movement disorders are the predominant manifestations.^{5,7,17,27}

The most important clinical features are described below.

a. Epilepsy

GLUT1DS should be considered in the differential diagnosis of any patient presenting with early-onset epilepsy, especially when drug resistant, and associated movement disorders.²⁸

Epileptic seizures have variable semiology and include focal and generalized seizures and even epileptic spasms.^{4,8,20} Seizures are the first clinical sign in most patients and the main clinical concern in the first years of life, although they tend to resolve later in life.²⁹⁻³²

The interictal EEG is usually normal; however, according to age, different patterns may be observed: in infants, slowing and focal epileptiform activity is more frequent, while a generalized 2.5–

4 Hz spike-wave pattern is observed in children aged 2 years and older. An interesting feature, when present, is an abnormal preprandial EEG that improves with feeding as glucose is restored to the brain.^{33,34}

It is important to note that GLUT1DS may be associated with different epileptic syndromes, including early onset absence epilepsy (10%), myoclonic atonic epilepsy (5%), and idiopathic generalized epilepsy (1%).^{9,11-16}

b. Movement disorders

Movement disorders, whether or not associated with epilepsy, are suggestive of GLUT1DS.^{4,5,30} These may be continuous and/or paroxysmal, and may change in response to different stressors, such as fasting, infections, prolonged exercise, and anxiety, among other emotions.

After seizures, the second most common symptom at onset are paroxysmal eye-head movements.^{29,32,35} They are characterized by multidirectional and bilateral saccadic eye movements, usually accompanied by ipsilateral head movements.³⁵ Paroxysmal exercise-induced dyskinesia, episodes of alternating hemiplegia, and intermittent ataxia are also frequent. Myoclonus is usually of epileptic origin, although startle, action, and postural myoclonus has been less frequently reported.

Paroxysmal movement disorders usually intensify over time or may even develop during adolescence and adulthood.³⁰

Persistent motor disorders may include spasticity, ataxia, and dystonia, which often result in gait disturbances. Chorea and tremor, though less frequently, may also be observed.^{4,5,8,36,37}

c. Psychomotor development and cognitive function

In patients with GLUT1DS, intellectual disability is highly variable. Language delay and expressive language difficulties are frequently observed, possibly associated with speech impairment, such as dysarthria, learning difficulties, and cognitive impairment. The latter may be mild, moderate, or severe, but without a characteristic neuropsychological profile.^{4,5,8,38} Cognitive impairment is usually proportional to the age of onset and the severity of the neurological manifestations.^{4,5,32,39}

Behavioral disturbances, attention deficit, hyperactivity disorder, and depression may also be observed.^{5,39,40}

d. Atypical manifestations

Atypical manifestations include writer's cramps, intermittent ataxia, total body paralysis, parkinsonism, and nocturnal muscle cramps in the legs.⁴¹

Less frequently, alternating hemiplegia of childhood, hemiplegic migraine, cyclic vomiting, and stroke-like episodes with transient hemiparesis, dysarthria, or aphasia have been described.^{17,42-44}

Another rare manifestation of GLUT1DS is hemolytic anemia.⁴⁵⁻⁴⁷

e. Temporal pattern of clinical manifestations

Symptoms develop following a specific pattern according to the age and time of onset of the clinical manifestations: paroxysmal eye-head movements, along with seizures, are characteristic of onset in early infancy.^{29,35} Developmental delay becomes increasingly evident and is followed by ataxia and exertion-induced dystonia, among other movement abnormalities that develop over time. Movement abnormalities generally are the main symptoms in adolescence and adulthood.^{30,31} The time course of key clinical features of GLUT1DS is shown in *Figure 1*.

MECHANISM, MOLECULAR CHARACTERISTICS, AND INHERITANCE PATTERNS

GLUT1 is an integral membrane protein comprising 492 amino acids (*Figure 2a*). Its main function is to transport D-glucose between compartments (*Figure 2b*).² It is mostly expressed in erythrocytes, placental stromal cells, glial cells, and blood-brain barrier endothelial cells, where it facilitates the passage of glucose from the peripheral circulation to the CNS.⁵¹⁻⁵³

The protein is encoded by the *SLC2A1* gene, which is located on the short arm of chromosome 1 and consists of 10 coding exons (1 and 10 partially) (*Figure 2c*).^{54,55}

GLUT1DS occurs when, due to an alteration in the *SLC2A1* gene, the quality or quantity of the GLUT1 protein is not sufficient to ensure adequate supply of glucose to the CNS, affecting neurological function and development.^{1,2} The severity of the clinical condition has been found to be inversely proportional to the residual GLUT1 activity and an activity lower than 25% is incompatible with life.^{38,56-58}

While most GLUT1DS patients have a *de novo* heterozygous *SLC2A1* variant, about 10% have

one parent who is a carrier of the variant and therefore have an autosomal dominant inheritance pattern.^{4,5,17,18,41,59,60} In addition, different cases of autosomal recessive inheritance have also been reported.^{5,56,61}

The deleterious variants associated with GLUT1DS are distributed throughout the *SLC2A1* gene, although most are found on exon 4, and some aminoacids are altered more frequently than others (*Figure 3*).^{3-5,62}

Approximately 90% of the variants reported in patients affected with GLUT1DS involve one or a few base pairs of the *SLC2A1* gene.^{5,17} More rarely, cases with large deletions or duplications, which may even involve the whole gene, have been reported.^{5,17,65,66}

An association has been described between the pathogenic variant and the severity of the clinical condition, while no correlation has been found between the genotype and the response to the KD.^{4,5,23,38} Nevertheless, it is important to mention that GLUT1DS has a great phenotypic heterogeneity and even patients with the same genotype may have very different clinical features.^{5,59}

DIAGNOSIS

a. Cerebrospinal fluid analysis

Hypoglycorrhachia together with normal glucose levels is a distinctive biomarker for GLUT1DS.^{3,38,67} Approximately 90% of patients have glucose levels below 40 mg/dL.^{57,67,68} Lumbar

puncture should be performed after 4 to 6 hours of fasting to stabilize glucose levels in the cerebrospinal fluid (CSF).^{28,69} Peripheral blood glucose levels should be measured immediately before the lumbar puncture so that it is temporally related to glycorrhachia thus avoiding the hyperglycemia response to stress that may be associated with this maneuver.

The CSF/peripheral blood glucose ratio is also a useful diagnostic marker, being lower than 0.4 in most of the cases.^{3,67}

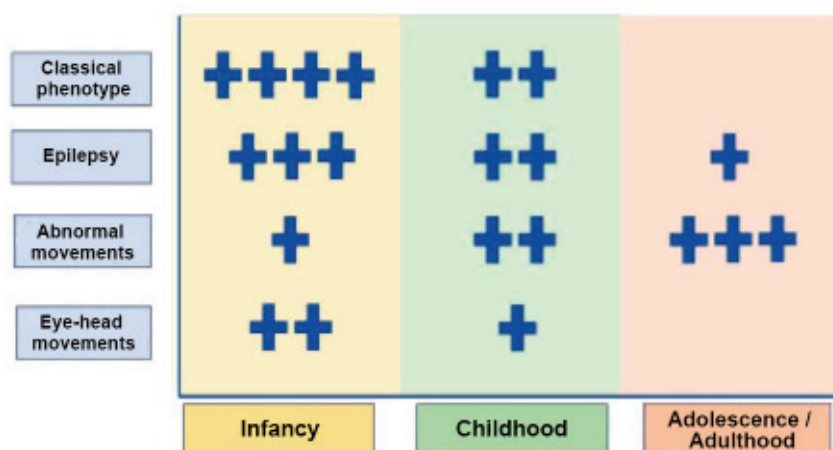
Patients with GLUT1DS have hypoglycorrhachia with normal or low CSF lactic acid levels, which helps to differentiate it from other conditions that are also associated with hypoglycorrhachia, such bacterial infections of the CNS and some mitochondrial conditions.⁷⁰⁻⁷²

The CSF features reported in a group of 157 patients with GLUT1DS by Leen et al. are summarized in *Table 1*.⁶⁸

b. Study of the *SLC2A1* gene

Sanger sequencing of the *SLC2A1* gene is the molecular method of choice to characterize GLUT1DS. All 10 exons should be sequenced, including at least 10 specific flanking intronic bases of each of them. If sequencing is negative, gross deletions or duplications should be detected using a methodology sensitive to this type of variants, such as multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA).

FIGURE 1. Schematic representation of the temporal pattern of main clinical manifestations in GLUT1DS patients



Very frequent: +++++.

Frequent: +++.

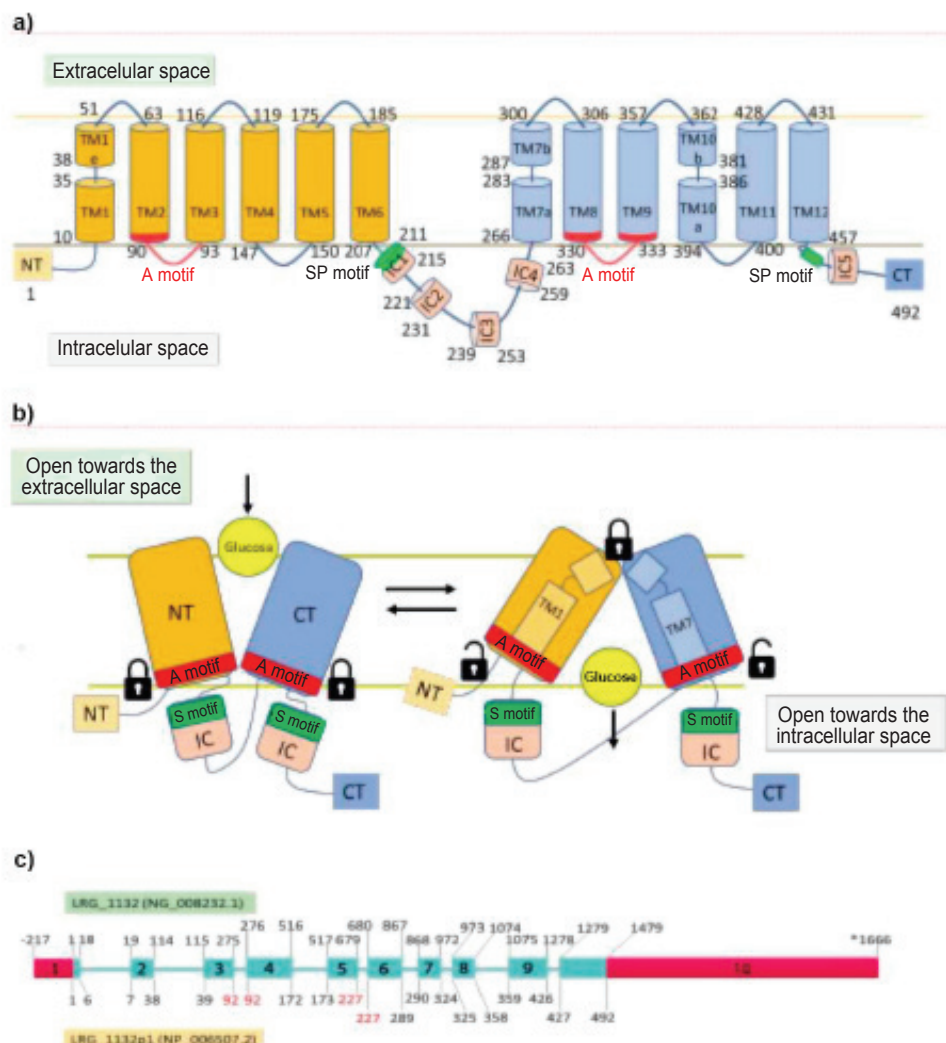
Moderately frequent: ++.

Rare: +.

Massive parallel sequencing and comparative genomic hybridization offer the advantage of studying the *SLC2A1* gene together with a large number of genes, which may be useful for

differential diagnosis purposes.⁷³ Nevertheless, in Argentina, access to these types of techniques is still limited and their cost is high compared to the standard Sanger/MLPA combination.⁷⁴

FIGURE 2. Characteristics of the *SLC2A1* gene and GLUT1 protein

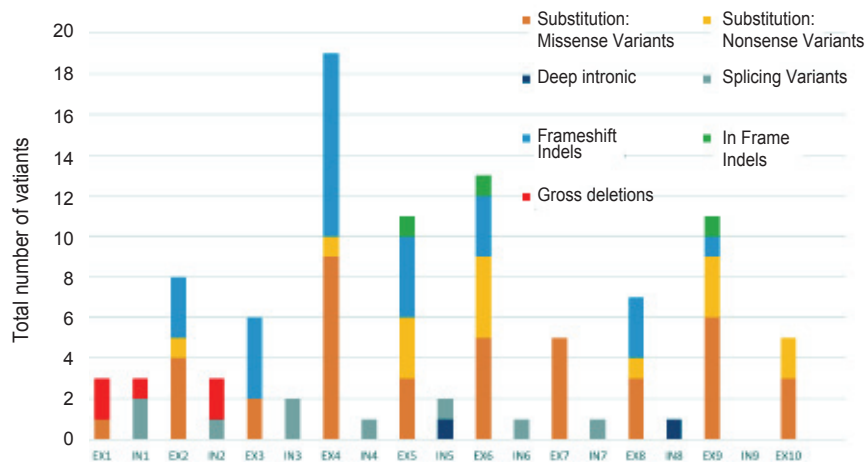


a) **Topographic distribution of the GLUT1 protein in the plasma membrane.** The first 6 transmembrane segments (TM1–TM6) form the amino-terminal (NT) domain. The next 6 transmembrane segments (TM7–TM12) form the carboxy-terminal (CT) domain. The long intracytoplasmic segment connecting both domains contains 4 helices, or intracytoplasmic (IC1–IC4) domains. The IC5 position in the CT end is not known exactly. GLUT1 has two proper signature motifs of the major facilitator superfamily (MFS), called A motifs. A copy between TM2 and TM3 ($G_{84}LFVNRFGRR_{93}$) and another one between TM8 and TM9 ($L_{325}5FVVERAGR_{334}$). Two signature motifs of the sugar transporter subfamily or SP motifs are also present, one copy in the NT domain, downstream of TM6 ($P_{208}ESPR_{212}$) and one copy in the CT domain, downstream of TM12 ($P_{208}ESPR_{212}$).^{48,49}

Simplified mechanism of transport. The protein shifts between two structures, one with the cleavage of the glucose-binding protein toward the extracellular space and a second structure with the cleavage toward the cell interior. The former is stabilized by the formation of electrostatic interactions between the aminoacids positively charged in the A and SP motifs in each half of the protein, where IC domains also play a role. The second structure is stabilized by TM7 and TM1 interaction. The CT half provides most of the aminoacids involved in glucose binding, while the NT domain rotates to allow the passage between the alternative structures.^{48,49,50} The energy necessary for transport is provided by the glucose gradient between compartments.²

Graphic representation of the *SLC2A1* gene. Exonic coding regions are represented by light blue boxes, while untranslatable regions are represented in red. In the upper part, positions of nucleotides are indicated at the boundaries of each exon. In the lower part, the range of encoded aminoacids is indicated. The position of those translated from codons formed from exon-exon splice junctions is marked in red.

FIGURE 3. Distribution of variants along the *SLC2A1* gene reported to ClinVar, associated with GLUT1DS and classified as pathogenic or likely pathogenic, without conflicts in interpretation (102 total variants; database updated as of 7-14-2021)



Copy number variants are assigned to the exon/intron containing the first base involved. No gross duplications meeting these criteria are found in this database, suggesting that they are infrequent in GLUT1DS.^{63,64}

EX: exon.

IN: intron.

Indel: insertion-deletion.

Currently, Hospital Garrahan offers the standard strategy for studying the *SLC2A1* gene to patients seen at the Department of Neurology who meet the clinical and CSF criteria for GLUT1DS.

Once the index case has been characterized and molecularly confirmed, it is advisable to perform genetic studies in the patient's parents to rule out the familial source of the disease.⁶⁰

A small percentage of patients with a clinical diagnosis of GLUT1DS will have a negative molecular study of the *SLC2A1* gene.⁷⁵ It is possible that, in these cases, the pathogenic variant is located in gene regions not routinely studied, such as the promoter and deep intronic regions.^{66,75,76} It has recently been proposed that pathogenic variants in other genes could cause a GLUT1DS-like symptoms, either by themselves or indirectly by disrupting *SLC2A1* function.^{77,78}

DIAGNOSIS AND INITIAL MANAGEMENT OF GLUT1DS PATIENTS

Based on the data above, the following approach is proposed for the diagnosis and initial management of GLUT1DS patients (Figure 4).

SPECIFIC TREATMENT

The treatment of choice for GLUT1DS is the KD, a high-fat diet that induces a metabolic shift to nutritional ketosis. Increased ketone bodies in the blood, replace glucose as a carbohydrates and energy source for the CNS.^{79,80}

The ketogenic diet therapy (KDT) should be initiated as soon as possible to obtain the best results even in the absence of a confirmatory molecular test.^{21,22,81,82} A recent review on the efficacy of KDT in 270 GLUT1DS patients showed that epilepsy improved in 83% and that this effect was associated with age at treatment onset.⁸³

TABLE 1. General characteristics of the cerebrospinal fluid obtained from 157 patients with GLUT1DS

Characteristic	Value
Cell count	Within the laboratory reference range
Protein levels	Within the laboratory reference range
Glycorrhachia	In the 16.2 to 50.2 mg/dL range (most < 40 mg/dL)
CSF/blood glucose ratio	In the 0.19 to 0.59 range (most < 0.4)
Lactic acid	Decreased or within the laboratory reference range

CSF/blood glucose ratio: the relationship of the glucose level in the cerebrospinal fluid and in peripheral blood.

Similarly, movement disorders and neurocognitive disorders also showed significant improvement with the KDT.^{23,31,59}

Although a recent consensus on the use of the KDT for drug-resistant epilepsy has been published, there are specific considerations for the management of GLUT1DS patients with this approach (Table 2).⁸⁴

The classic KD and the modified Atkins diet (MAD) have shown to be highly effective in the management of seizures resulting in a significant decrease in 80% and a reduction in the use of antiseizure medication in 64% of the patients.²²

The classic KD generates high levels of ketosis and is preferred in young children, especially those under 3 years of age.²³ In adolescents and adults, the MAD may be indicated to improve adherence, compliance, and quality of life. The low glycemic index diet is not recommended

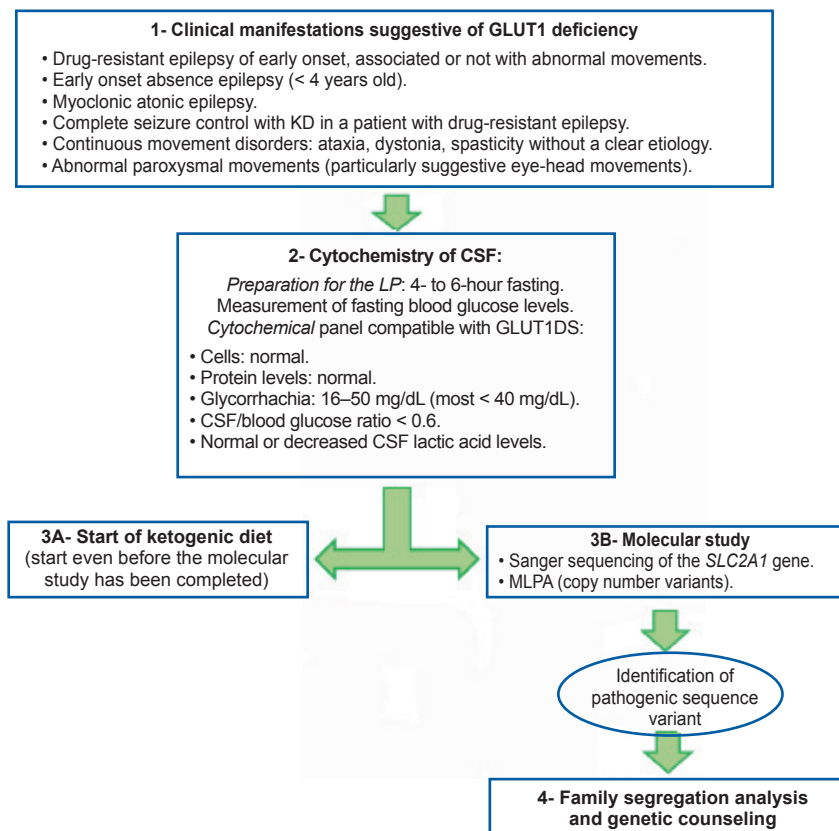
because it provides very low ketones levels and there is no evidence of its benefit for GLUT1DS.⁸¹

Regarding the safety, studies show that most patients do not develop adverse effects.⁸³ Perhaps, the most frequently observed complication is failure to adhere to the diet in the long term.⁸³

Treatment duration may be until adolescence and even into adulthood. To prevent long-term adverse effects of the diet, close nutritional and metabolic follow-up by specialists is advised.⁸⁵

Regardless of the high efficacy that the KDT has demonstrated for the management of GLUT1DS, a certain percentage of these patients do not respond in terms of seizure and abnormal movement control, or achieving cognitive improvement.^{83,86} Therefore, different treatments are being evaluated as potential complements to the KD. One of them is the triheptanoin, a

Figure 4. Diagnosis and initial management of GLUT1DS patients



KD: ketogenic diet

CSF: cerebrospinal fluid.

LP: lumbar puncture

CSF/blood glucose ratio: the relationship of the glucose level in the cerebrospinal fluid and in peripheral blood.

MLPA: multiplex ligation-dependent probe amplification.

synthetic triglyceride considered as a substrate to provide Krebs Cycle intermediates that cannot be supplied by glucose. This drug showed encouraging initial results when evaluated in small cohorts of patients, particularly in controlling the number and duration of motor and non-motor paroxysmal events.^{87–89} However, a subsequent clinical trial did not show clinical efficacy in terms of seizure and movement disorder control.⁹⁰

Another approach are oral ketones and ketone esters, which, although widely available on the market, have not been recommended for use in GLUT1DS.

A number of small molecules have been a source of interest due to their ability to enhance GLUT1 activity, such as alpha lipoic acid (thioctic acid), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1alpha), bone morphogenic protein 2 (BMP-2), and fibroblast growth factor 21 (FGF21).⁹¹

Lastly, gene therapy holds great promise for improving the quality of life of these patients in the near future. Promising results have recently been obtained in mouse and pig models treated with recombinant adenoviral vectors carrying a functional copy of the *SLC2A1* gene.^{92,93}

CONCLUSION

GLUT1 deficiency syndrome has a broad clinical spectrum; however, there are manifestations that are highly suggestive of the disease, such as abnormal eye-head movements

and drug-resistant seizures that begin early in life regardless of whether or not they are associated with abnormal movements.

The diagnosis is made based on CSF glucose levels in relation to blood glucose, and is confirmed by a comprehensive study of the *SLC2A1* gene. In cases in which the latter is positive, it will be extended to the parents of the index case in order to provide adequate family genetic counseling.

In the presence of a strong clinical suspicion, KDT should be initiated early, as it improves long-term prognosis, even prior to molecular confirmation, because the latter may take time or be negative in a small number of patients.

Early diagnostic suspicion, together with an adequate clinical characterization and the availability of the *SLC2A1* gene testing are crucial to reduce the time to diagnosis and accelerate the implementation of the most effective treatment.

Currently, in Argentina no statistical data on GLUT1DS are available; therefore, a national survey should be conducted to better understand so as to know with certainty what the situation of this disease in our country. ■

REFERENCES

- Seidner G, Álvarez MG, Yen JI, O'Driscoll KR, et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet.* 1998; 18(2):188-91.
- Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflügers Arch.* 2020; 472(9):1299-343.

TABLE 2. Comparison of indications and treatment recommendations with ketogenic therapy for neonatal drug-resistant epilepsy and Glut1 deficiency syndrome

Criterion	KD for neonatal drug-resistant epilepsy	KD for GLUT1DS
Indication:		
Epilepsy	Insufficient seizure control after 2 or more AEDs	First line of treatment
Movement disorder	Not indicated	First line of treatment
Psychomotor development	Not indicated	First line of treatment
Treatment		
Initiation	Optional	At diagnosis, at any age, as soon as possible
Duration	2 years or longer	Until adulthood
Ketosis and ketogenic ratio	Variable	The highest tolerable rate
LGID	Optional	Not recommended
Ketosis monitoring	In urine or blood	In blood
Measure carnitine levels	Optional	Recommended
Adverse effects monitoring	Recommended	Mandatory

KD: ketogenic diet

AEDs: antiepileptic drugs

LGID: low-glycemic index diet

3. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome - 2007 update. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49(9):707-16.
4. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: The expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010; 133(Pt 3):655-70.
5. Hully M, Vuillaumier-Barrot S, Le Bizec C, Boddaert N, et al. From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes. *Eur J Med Genet.* 2015; 58(9):443-54.
6. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med.* 1991; 325(10):703-9.
7. Gras D, Roze E, Caillet S, Méneret A, et al. GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris).* 2014; 170(2):91-9.
8. De Giorgis V, Veggioni P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: Current state of the art. *Seizure.* 2013; 22(10):803-11.
9. Mullen SA, Marini C, Suls A, Mei D, et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol.* 2011; 68(9):1152-5.
10. Striano P, Weber YG, Tolia MR, Schubert J, et al. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2012; 78(8):557-62.
11. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol.* 2012; 72(5):807-15.
12. Lebon S, Suarez P, Alija S, Korff CM, et al. When should clinicians search for GLUT1 deficiency syndrome in childhood generalized epilepsies? *Eur J Paediatr Neurol.* 2015; 19(2):170-5.
13. Larsen J, Johannesen KM, Ek J, Tang S, et al. The role of *SLC2A1* mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia.* 2015; 56(12):e203-8.
14. Mullen SA, Berkovic SF, ILAE Genetics Commission. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2018; 59(6):1148-53.
15. Suls A, Mullen SA, Weber YG, Verhaert K, et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol.* 2009; 66(3):415-9.
16. Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, Lawrence KM, et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia.* 2012; 53(12):e204-7.
17. Pearson TS, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, De Vivo DC. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013; 13(4):342.
18. Ramm-Petersen A, Nakken KO, Haavardsholm KC, Selmer KK. GLUT1-deficiency syndrome: Report of a four-generation Norwegian family with a mild phenotype. *Epilepsy Behav.* 2017; 70(Pt A):1-4.
19. Afawi Z, Suls A, Ekstein D, Kivity S, et al. Mild adolescent/adult onset epilepsy and paroxysmal exercise-induced dyskinesia due to GLUT1 deficiency. *Epilepsia.* 2010; 51(12):2466-9.
20. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, et al. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: Epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia.* 2012; 53(9):1503-10.
21. Ramm-Petersen A, Nakken KO, Skogseid IM, Randby H, et al. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: Results from a retrospective Norwegian study. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55(5):440-7.
22. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure.* 2016; 35:83-7.
23. Hao J, Kelly DI, Su J, Pascual JM. Clinical aspects of glucose transporter type 1 deficiency: Information from a global registry. *JAMA Neurol.* 2017; 74(6):727-32.
24. Coman DJ, Sinclair KG, Burke CJ, Appleton DB, et al. Seizures, ataxia, developmental delay and the general paediatrician: Glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2006; 42(5):263-7.
25. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: A prospective population-based national cohort. *Brain.* 2019; 142(8):2303-18.
26. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010: Censo del Bicentenario: resultados definitivos. Serie B N2. Tomo 1. Buenos Aires: INDEC; 2012.
27. Monese E, Cersósimo R, Escobal N, Sassone A, et al. Early-onset absence epilepsy associated with GLUT 1 deficiency. *J Pediatr Epilepsy.* 2012; 1(2):129-32.
28. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; 100(3):272-7.
29. Akman CI, Yu J, Alter A, Engelstad K, De Vivo DC. Diagnosing Glucose Transporter 1 Deficiency at Initial Presentation Facilitates Early Treatment. *J Pediatr.* 2016; 171:220-6.
30. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, et al. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: A follow-up study. *J Neurol.* 2014; 261(3):589-99.
31. Alter AS, Engelstad K, Hinton VJ, Montes J, et al. Long-term clinical course of Glut1 deficiency syndrome. *J Child Neurol.* 2015; 30(2):160-9.
32. Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev.* 2015; 37(8):780-9.
33. Leary LD, Wang D, Nordli DR, Engelstad K, De Vivo DC. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia.* 2003; 44(5):701-7.
34. Vaudano AE, Olivetto S, Ruggieri A, Gessaroli G, et al. Brain correlates of spike and wave discharges in GLUT1 deficiency syndrome. *Neuroimage Clin.* 2017; 13:446-54.
35. Pearson TS, Pons R, Engelstad K, Kane SA, et al. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology.* 2017; 88(17):1666-73.
36. Pons R, Collins A, Rotstein M, Engelstad K, De Vivo DC. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov Disord.* 2010; 25(3):275-81.
37. Roubergue A, Apartis E, Mesnage V, Doummar D, et al. Dystonic tremor caused by mutation of the glucose transporter gene GLUT1. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34(2):483-8.
38. Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, et al. Glut-1 deficiency syndrome: Clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol.* 2005; 57(1):111-8.
39. Tzadok M, Nissenkorn A, Porper K, Matot I, et al. The many faces of glut1 deficiency syndrome. *J Child Neurol.* 2014; 29(3):349-59.
40. Liu Y, Bao X, Wang D, Fu N, et al. Allelic variations of glut-1 deficiency syndrome: The Chinese experience. *Pediatr Neurol.* 2012; 47(1):30-4.
41. Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. In Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace E (eds). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2002. [Accessed on: 1 de marzo de 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/>
42. Rotstein M, Doran J, Yang H, Ullner PM, et al. Glut1 deficiency and alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2009; 73(23):2042-4.

43. Braakman HHM, Engelen M, Nicolai J, Willemsen MAAP. Stroke mimics add to the phenotypic spectrum of GLUT1 deficiency syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(6):668-70.
44. Weller CM, Leen WG, Neville BGR, Duncan JS, et al. A novel *SLC2A1* mutation linking hemiplegic migraine with alternating hemiplegia of childhood. *Cephalgia*. 2015; 35(1):10-5.
45. Bawazir WM, Gevers EF, Flatt JF, Ang AL, et al. An infant with pseudohyperkalemia, hemolysis, and seizures: Cation-leaky GLUT1-deficiency syndrome due to a *SLC2A1* mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(6):E987-93.
46. Flatt JF, Guizouarn H, Burton NM, Borgese F, et al. Stomatin-deficient cryohydrocytosis results from mutations in *SLC2A1*: A novel form of GLUT1 deficiency syndrome. *Blood*. 2011; 118(19):5267-77.
47. Weber YG, Storch A, Wuttke T V, Brockmann K, et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest*. 2008; 118(6):2157-68.
48. Custódio TF, Paulsen PA, Frain KM, Pedersen BP. Structural comparison of GLUT1 to GLUT3 reveal transport regulation mechanism in sugar porter family. *Life Sci Alliance*. 2021; 4(4):e202000858.
49. Deng D, Xu C, Sun P, Wu J, et al. Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1. *Nature*. 2014; 510(7503):121-5.
50. Yan N. Structural advances for the major facilitator superfamily (MFS) transporters. *Trends Biochem Sci*. 2013; 38(3):151-9.
51. Vannucci SJ, Clark RR, Koehler-Stec E, Li K, et al. Glucose Transporter Expression in Brain: Relationship to Cerebral Glucose Utilization. *Dev Neurosci*. 1998; 20(4-5):369-79.
52. Frolova AI, Moley KH. Quantitative analysis of glucose transporter mRNAs in endometrial stromal cells reveals critical role of GLUT1 in uterine receptivity. *Endocrinology*. 2011; 152(5):2123-8.
53. Moley KH. Diabetes and Preimplantation Events of Embryogenesis. *Semin Reprod Med*. 1999; 17(2):137-52.
54. Shows TB, Eddy RL, Byers MG, Fukushima Y, et al. Polymorphic human glucose transporter gene (GLUT) is on chromosome 1p31.3→p35. *Diabetes*. 1987; 36(4):546-9.
55. Fukumoto H, Seino S, Imura H, Seino Y, Bell GI. Characterization and expression of human HepG2/erythrocyte glucose-transporter gene. *Diabetes*. 1988; 37(5):657-61.
56. Rotstein M, Engelstad K, Yang H, Wang D, et al. Glut1 deficiency: inheritance pattern determined by haploinsufficiency. *Ann Neurol*. 2010; 68(6):955-8.
57. Yang H, Wang D, Engelstad K, Bagay L, et al. Glut1 deficiency syndrome and erythrocyte glucose uptake assay. *Ann Neurol*. 2011; 70(6):996-1005.
58. Ohtsuki S, Kikkawa T, Hori S, Terasaki T. Modulation and compensation of the mRNA expression of energy related transporters in the brain of glucose transporter 1-deficient mice. *Biol Pharm Bull*. 2006; 29(8):1587-91.
59. De Giorgis V, Teutonico F, Cereda C, Balottin U, et al. Sporadic and familial glut1 ds Italian patients: A wide clinical variability. *Seizure*. 2015; 24:28-32.
60. Klepper J, Willemsen M, Verrips A, Guertsen E, et al. Autosomal dominant transmission of GLUT1 deficiency. *Hum Mol Genet*. 2001; 10(1):63-8.
61. Klepper J, Scheffer H, Elsaid MF, Kamsteeg E-J, et al. Autosomal recessive inheritance of GLUT1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics*. 2009; 40(5):207-10.
62. Pascual JM, Wang D, Yang R, Shi L, et al. Structural signatures and membrane helix 4 in GLUT1: inferences from human blood-brain glucose transport mutants. *J Biol Chem*. 2008; 283(24):16732-42.
63. Landrum MJ, Chitipiralla S, Brown GR, Chen C, et al. ClinVar: improvements to accessing data. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48(D1):D835-44.
64. Pérez-Palma E, Gramm M, Nürnberg P, May P, et al. Simple ClinVar: an interactive web server to explore and retrieve gene and disease variants aggregated in ClinVar database. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47(W1):W99-105.
65. Aktas D, Utine EG, Mrasek K, Weise A, et al. Derivative chromosome 1 and GLUT1 deficiency syndrome in a sibling pair. *Mol Cytogenet*. 2010; 3(1):10.
66. Hashimoto N, Kagitani-Shimono K, Sakai N, Otomo T, et al. *SLC2A1* gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Hum Genet*. 2011; 56(12):846-51.
67. De Vivo DC, Wang D. Glut1 deficiency: CSF glucose. How low is too low? *Rev Neurol (Paris)*. 2008; 164(11):877-80.
68. Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ, Scheffer H, et al. Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: A systematic review. *JAMA Neurol*. 2013; 70(11):1440-4.
69. Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain Dev*. 2009; 31(7):545-52.
70. Hoffmann GF, Surtees RA, Wevers RA. Cerebrospinal fluid investigations for neurometabolic disorders. *Neuropediatrics*. 1998; 29(2):59-71.
71. Cunha BA. Cerebrospinal fluid (CSF) lactic acid levels: a rapid and reliable way to differentiate viral from bacterial meningitis or concurrent viral/bacterial meningitis. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(1):211.
72. Leen WG, De Wit CJ, Wevers RA, Van Engelen BG, et al. Child neurology: Differential diagnosis of a low CSF glucose in children and young adults. *Neurology*. 2013; 81(24):e178-81.
73. Atli EI, Atli E, Yalcintepe S, Demir S, et al. Customized targeted massively parallel sequencing enables more precisely diagnosis of patients with epilepsy. *Intern Med J*. 2021[Online ahead of print].
74. Vishnopolska SA, Turjanski AG, Herrera Piñero M, Groisman B, et al. Genetics and genomic medicine in Argentina. *Mol Genet Genomic Med*. 2018; 6(4):481-91.
75. Klepper J. Absence of *SLC2A1* mutations does not exclude glut1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics*. 2013; 44(4):235-6.
76. Liu YC, Lee JWA, Bellows ST, Damiano JA, et al. Evaluation of non-coding variation in GLUT1 deficiency. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58(12):1295-302.
77. Sánchez-Lijarcio O, Yubero D, Leal F, Couce ML, et al. The clinical and biochemical hallmarks generally associated with GLUT1DS may be caused by defects in genes other than *SLC2A1*. *Clin Genet*. 2022 [Online ahead of print].
78. Mayorga L, Gamboni B, Mampel A, Roqué M. A frame-shift deletion in the *PURA* gene associates with a new clinical finding: Hypoglycorrachia. Is GLUT1 a new *PURA* target? *Mol Genet Metab*. 2018; 123(3):331-6.
79. Nordli DRJ, De Vivo DC. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia*. 1997; 38(7):743-9.
80. Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008; 49(Suppl 8):46-9.
81. Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*. 2020; 5(3):354-65.
82. Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroja EC, González Gutiérrez-Solana L, García Alcolea B, et al. Classic ketogenic diet and modified Atkins diet in *SLC2A1* positive and negative

- patients with suspected glut1 deficiency syndrome: A single center analysis of 18 cases. *Nutrients*. 2021; 13(3):840.
83. Schwantje M, Verhagen LM, van Hasselt PM, Fuchs SA. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome and the ketogenic diet. *J Inherit Metab Dis*. 2020; 43(2):216-22.
 84. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018; 3(2):175-92.
 85. Armeno M, Araujo C, Sotomontesano B, Caraballo RH. Actualización sobre los efectos adversos durante la terapia con dieta cetogénica en la epilepsia refractaria pediátrica. *Rev Neurol*. 2018; 66(6):193-200.
 86. Bekker YAC, Lambrechts DA, Verhoeven JS, van Boxtel J, et al. Failure of ketogenic diet therapy in GLUT1 deficiency syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019; 23(3):404-9.
 87. Pascual JM, Liu P, Mao D, Kelly DI, et al. Triheptanoin for glucose transporter type i deficiency (G1D): Modulation of human ictogenesis, cerebral metabolic rate, and cognitive indices by a food supplement. *JAMA Neurol*. 2014; 71(10):1255-65.
 88. Mochel F, Hainque E, Gras D, Adanyeguh IM, et al. Triheptanoin dramatically reduces paroxysmal motor disorder in patients with GLUT1 deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(5):550-3.
 89. Hainque E, Gras D, Meneret A, Atencio M, et al. Long-term follow-up in an open-label trial of triheptanoin in GLUT1 deficiency syndrome: A sustained dramatic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90(11):1291-3.
 90. Globe Newswire UPI. Ultragenyx announces negative topline results from phase 3 study of UX007 in patients with Glut1 DS with disabling movement disorders. 2018. [Accessed on: March 1st, 2018]. Available at: <https://ir.ultragenyx.com/node/11226/pdf>
 91. Tang M, Park SH, De Vivo DC, Monani UR. Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019; 6(9):1923-32.
 92. Nakamura S, Muramatsu SI, Takino N, Ito M, et al. Gene therapy for Glut1-deficient mouse using an adeno-associated virus vector with the human intrinsic GLUT1 promoter. *J Gene Med*. 2018; 20(4):e3013.
 93. Nakamura S, Osaka H, Muramatsu SI, Takino N, et al. Intra-cisterna magna delivery of an AAV vector with the GLUT1 promoter in a pig recapitulates the physiological expression of *SLC2A1*. *Gene Ther*. 2021; 28(6):329-38.



Causa rara de dolor abdominal recurrente; coexistencia del síndrome de Wilkie y el síndrome del cascanueces

Vildan Güngörer^a , Mehmet Öztürk^b , Şükrü Arslan^a

RESUMEN

El síndrome del cascanueces es un síndrome que presenta síntomas clínicos como hematuria, proteinuria ortostática, congestión pélvica, varicocele del lado izquierdo, hipertensión y dolor en fosa renal. Estos síntomas se producen por la compresión de la vena renal izquierda entre la aorta y la arteria mesentérica superior. En el síndrome de Wilkie, la tercera porción del duodeno está comprimida entre la arteria mesentérica superior y la aorta abdominal, lo que provoca diversos síntomas gastrointestinales.

La coexistencia de estos dos síndromes constituye una afección rara y se incluye como casos clínicos en la bibliografía. En este artículo, se presentan los resultados clínicos y radiológicos de un paciente de 17 años que presentaba dolor abdominal recurrente debido al síndrome de Wilkie, acompañado del síndrome del cascanueces que le provocaba proteinuria, por lo que el paciente fue derivado a los consultorios externos de reumatología pediátrica con un diagnóstico preliminar de fiebre mediterránea familiar.

Palabras clave: *síndrome de la arteria mesentérica superior, dolor abdominal, proteinuria, síndrome de cascanueces renal.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02373>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02373.eng>

Cómo citar: Güngörer V, Öztürk M, Arslan Ş. Causa rara de dolor abdominal recurrente; coexistencia del síndrome de Wilkie y el síndrome del cascanueces. Arch Argent Pediatr 2023;121(1):e202102373.

^a Departamento de Reumatología Pediátrica, Facultad de Medicina de Selçuk Üniversitesi, Konya, Turquía; ^b Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de Selçuk Üniversitesi, Konya, Turquía.

Correspondencia para Vildan Güngörer: vildan_61183@hotmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 29-7-2021

Aceptado: 8-3-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El síndrome del cascanueces (SC) es una afección clínica que se produce cuando la vena renal izquierda (VRI) queda comprimida entre la arteria mesentérica superior (AMS) y la aorta abdominal (AA). La compresión de la VRI en el SC conduce al desarrollo de várices venosas que rodean la pelvis renal, el uréter y la vena gonadal, y provoca un aumento de la presión en la VRI. Como resultado del aumento de la presión, pueden aparecer síntomas y hallazgos clínicos como hematuria, proteinuria ortostática, congestión pélvica, varicocele del lado izquierdo, hipertensión y dolor en fosa renal.^{1,2}

El síndrome de la AMS, conocido como síndrome de Wilkie (SW), se define como la compresión de la tercera porción del duodeno entre la AA y la AMS, que produce signos y síntomas inespecíficos.³ A veces, esta afección puede acompañar al SC anterior. Estos pacientes presentan malestar abdominal intermitente que se intensifica en función de la gravedad de la obstrucción en el duodeno.⁴

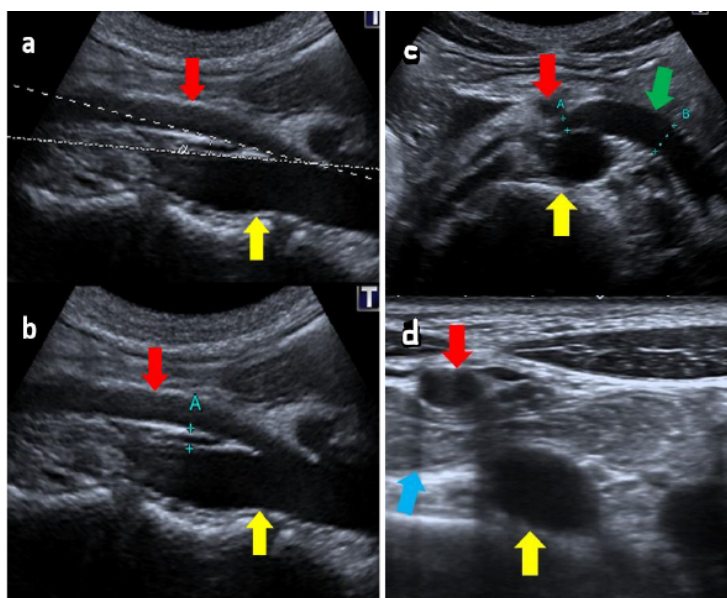
En este artículo, investigamos el dolor abdominal recurrente y la proteinuria en la que se observan estos dos síndromes juntos y, con el diagnóstico preliminar de fiebre mediterránea

familiar (FMF); presentamos un caso poco frecuente diagnosticado mediante ecografía Doppler color (EDC) y tomografía computada con contraste (TCC).

CASO CLÍNICO

Durante 2 años, un paciente de 17 años había tenido un dolor abdominal insoportable acompañado de ataques de náuseas o vómitos, especialmente después de las comidas. La aparición de estos síntomas era ocasionalmente una vez a la semana, a veces una vez cada dos semanas, y duraba aproximadamente un día, pero no se acompañaba de fiebre. Su pediatra sospechó que podría ser FMF debido al dolor abdominal recurrente y a la existencia de proteinuria y, a continuación, con el resultado del análisis genético, decidió derivarlo a un reumatólogo pediátrico. Además de estos síntomas, el paciente también presentaba regurgitación, pérdida del apetito, bajada de peso de 5 kg en el último año y, ocasionalmente, fuerte dolor en la fosa renal. El paciente no tenía ninguna enfermedad reumatológica ni FMF en sus antecedentes familiares. En su examen físico se observó altura: 177 cm (percentil 50-75), peso: 61,5 kg (percentil 25). Los signos vitales,

FIGURA 1. En la ecografía en escala de grises, el ángulo entre la aorta abdominal y la arteria mesentérica superior (AMS) medía 8 grados (a) y la distancia era de 5 mm (b) (flecha amarilla: AMS, flecha roja: aorta abdominal). (c, d): la ecografía en escala de grises mostraba compresión y dilatación proximal de la vena renal izquierda (c) y similar compresión de la tercera porción del duodeno en la porción distal (d) (flecha amarilla: AMS, flecha roja: aorta abdominal, flecha verde: vena renal izquierda, flecha azul: duodeno)



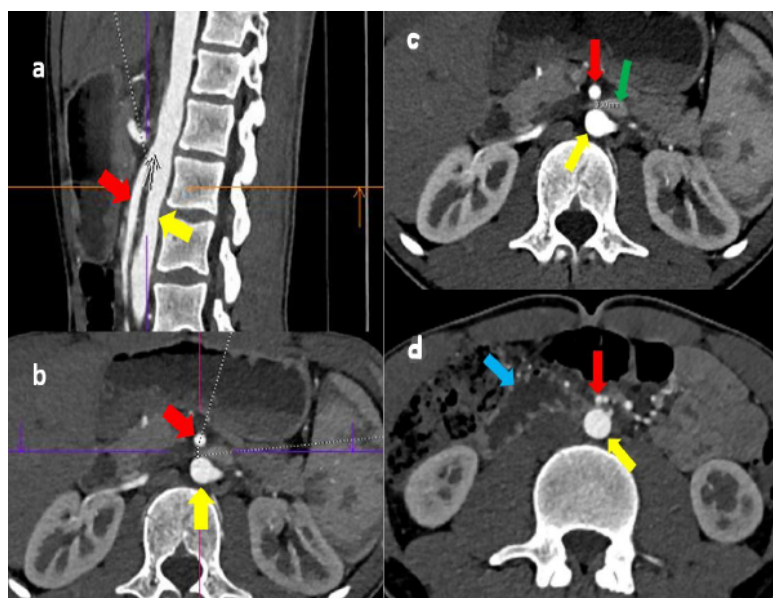
el examen abdominal y el resto de los aparatos y sistemas fueron normales. En los análisis de laboratorio se observaron los siguientes valores: leucocitos: 7300/ μ l, hemoglobina: 14,9 g/dl, trombocitos: 334 000/ μ l, neutrófilos: 5300/ μ l, panel bioquímico: normal, proteína C-reactiva: 1,31 mg/l, sedimentación: 4 mm/hora y fibrinógeno: 223 mg/dl. En el análisis de orina, se observó lo siguiente: densidad: 1018, pH: 7, proteínas +++ y ausencia de hematuria. También se examinaron en el registro electrónico los resultados de los análisis de sangre anteriores y se observó que los parámetros inflamatorios sugestivos de FMF nunca aumentaron. Se planificó un análisis de orina diurno y nocturno, una ecografía abdominal y una EDC para este paciente con proteinuria. La concentración de proteínas en el análisis de orina de 12 horas durante la noche fue de 5,76 mg/m²/hora y en el análisis de 12 horas durante el día, 35,2 mg/m²/hora. En la ecografía, el ángulo entre la AA y la AMS medía 8 grados y la distancia era de 5 mm. A este nivel, se observó la compresión y la dilatación proximal de la VRI (lo que indicaba SC). Además de esto, se observó que la tercera porción del duodeno también estaba bajo presión en la porción distal (indicativo de

SC) (*Figura 1*). De este modo, se encontraron resultados similares en la TCC de abdomen que se realizó para aclarar el diagnóstico. El diagnóstico se confirmó mediante una angiografía por tomografía computada (*Figura 2*). Se consultó a los departamentos pertinentes para realizar procedimientos quirúrgicos para este paciente con proteinuria y síntomas gastrointestinales significativos.

DISCUSIÓN

En el SW, existe una presión externa en el extremo del duodeno.³ Se ha demostrado que el SW se produce principalmente en mujeres y en personas con un tipo de cuerpo delgado, y dos tercios de los casos se dan entre los 10 años y los 39 años. En los individuos sanos, el tejido adiposo mesentérico y los tejidos linfáticos de la región paraaórtica y alrededor de la AMS protegen al duodeno contra la compresión.⁵ Por lo tanto, las condiciones como una pérdida de peso aguda y la cirugía de escoliosis que reducen el ángulo aortomesentérico también pueden causar este síndrome.⁶ La obstrucción duodenal en este síndrome puede ser intermitente, parcial o completa, aguda o crónica. La obstrucción duodenal provoca estasis duodenal hacia

FIGURA 2. Figura 2 a, b. Medición del ángulo (a) y la distancia (b) entre la aorta abdominal y la arteria mesentérica superior (AMS) según la TC abdominal con contraste. (flecha amarilla: aorta abdominal, flecha roja: AMS). (c, d): la TC abdominal con contraste mostraba compresión y dilatación proximal de la vena renal izquierda (c) y similar compresión de la tercera porción del duodeno en la porción distal (d) (flecha amarilla: aorta abdominal, flecha roja: AMS, flecha verde: vena renal izquierda, flecha azul: duodeno)



atrás, obstrucción del duodeno proximal y agrandamiento del estómago y también puede causar reflujo biliar que retrocede hacia el estómago.⁷ En los casos agudos, se producen síntomas de obstrucción gastrointestinal superior aguda, como náuseas, vómitos y dolor abdominal que se acompañan del agrandamiento del estómago y el duodeno,^{8,9} mientras que el SW crónico se manifiesta en forma de ataques intermitentes de larga duración, dolor abdominal y malestar en el abdomen, y generalmente se manifiesta con náuseas y vómitos biliosos después de las comidas. En estos pacientes, también se observa una pérdida de peso en estas circunstancias.⁹ En nuestro caso, el paciente tenía antecedentes de ataques de vómitos o náuseas que duraban aproximadamente un día; dado que se parecía a un ataque de FMF, el médico clasificó erróneamente estos síntomas como FMF, que es una causa común de dolor abdominal, y a partir de ahí, el paciente fue derivado a los consultorios externos de reumatología pediátrica. Sin embargo, la FMF es una enfermedad autoinflamatoria y no es posible pensar en una enfermedad autoinflamatoria sin inflamación. Además, la proteinuria en la FMF es secundaria a la amiloidosis, que se produce durante un período más extenso.

En el SC, se produce un aumento de la presión intraluminal como resultado de la compresión de la VRI en el ángulo mesoaórtico. La etiología incluye ptosis renal, flujo de salida anormalmente alto de la VRI, ángulo anormalmente estrecho en la salida aórtica de la AMS, masas pancreáticas, linfadenopatía y falta de tejido adiposo retroperitoneal.¹⁰ Aunque la enfermedad puede aparecer en cualquier momento desde la infancia, es más frecuente en mujeres sanas y delgadas en la tercera y cuarta décadas de la vida.¹¹

A diferencia del SW, el SC no suele presentar síntomas gastrointestinales. El hallazgo clínico más común es la hematuria, que se atribuye a roturas en la pared de las venas de pared fina a nivel de los cálices renales debido al aumento de la presión. Nuevamente, dependiendo del aumento de la presión, se ha informado que el desarrollo de la proteinuria ortostática se debe a la fuga de proteínas del sistema calicial y, generalmente, se observa en una tasa del 0,6 % al 10,7 %. Sin embargo, en la serie de 112 casos de SC de Orczyk y cols., se informó la observación de hematuria (78,57 %), dolor en la fosa renal izquierda (38,39 %), varicocele

(35,71 %), proteinuria (30,36 %) y anemia (13,39 %).¹²

La EDC es el primer método radiológico no invasivo en el diagnóstico de ambos síndromes de compresión. La sensibilidad de la EDC en el SC es del 78 %, y la especificidad es casi del 100 %. Un cociente de flujo sistólico máximo superior a 4,2 y un cociente de diámetro anterior y posterior superior a 4,0 en la vena renal antes y después de la estenosis son indicadores importantes. La TC y la angiografía por resonancia magnética (ARM) son otros métodos radiológicos no invasivos que pueden mostrar la compresión externa del duodeno y la dilatación proximal de la compresión en el SW; por otro lado, pueden mostrar la compresión de la VRI en el ángulo aortomesentérico y las venas colaterales en el SC. La medición del ángulo de la AMS es un criterio muy importante para el diagnóstico del SC. Taktak y cols. indicaron que los cambios en el ángulo de la AMS en posición supina y vertical y la medición del ángulo de la AMS en posición vertical son más eficaces que la medición del ángulo de la AMS en posición supina en la correlación clínico-radiológica. No encontraron ninguna correlación significativa con el ángulo de la AMS, el sexo ni el índice de masa corporal.¹³ En un estudio realizado con TC con contraste en adolescentes sanos, los valores del ángulo de la AMS, la distancia al duodeno y la distancia a la VRI midieron 41,1 grados, 11,2 mm y 8,2 mm en las mujeres y 42,7 grados, 12,6 mm y 9,2 mm en los varones, y no se encontraron diferencias según el sexo. En el estudio, en ambos sexos, hubo una correlación positiva entre el índice de masa corporal y el ángulo de la AMS y las distancias al duodeno y a la VRI.¹⁴ En nuestro caso, los valores del ángulo y la distancia medidos en la EDC y la TCC de abdomen fueron inferiores a los de la población sana y fueron significativos en cuanto al SW y al SC.

En los casos con síntomas leves en el SC, el seguimiento y el tratamiento conservador son suficientes, mientras que el tratamiento quirúrgico se recomienda en los casos con hematuria, proteinuria grave y dolor grave en la fosa renal que lleva a anemia.¹⁵

Aunque la coexistencia de estos dos síndromes en adolescentes es bastante infrecuente, en la bibliografía, se han informado, como casos clínicos, que el SW puede acompañar especialmente al SC anterior.^{4,7}

En conclusión, los pediatras deben sospechar la presencia de SW en ausencia de signos de

inflamación, especialmente en los episodios recurrentes de dolor abdominal o vómitos después de las comidas, y se debe tener en cuenta la asociación con el SC si esta situación se acompaña de proteinuria. Creemos que este reporte de caso es instructivo porque resalta la necesidad de que los médicos sean escépticos y presten atención a todos los detalles de los síntomas, ya que los diagnósticos erróneos son inevitables. ■

REFERENCIAS

1. Marques GL, Carvalho JG, do Nascimento MM, Marks SG, Olbertz LG. Síndrome de quebra-nozes (nutcracker) em uma mulher jovem em investigação por quadro de hematuria recorrente: um relato de caso. *J Bras Nefrol*. 2012;34(2):195-8.
2. Kurç E, Barutca H, Kanyilmaz M, Sargin M, Sahin S. Nutcracker syndrome. *Turk Gogus Kalp Dama*. 2013;21(1):146-50.
3. Welsch T, Büchler MW, Kienle P. Recalling superior mesenteric artery syndrome. *Dig Surg*. 2007;24(3):149-56.
4. Shi Y, Shi G, Li Z, Chen Y, et al. Superior mesenteric artery syndrome coexists with Nutcracker syndrome in a female: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):15.
5. Sophia R, Bashir WA. Superior mesenteric artery syndrome. En Brzozowski T (ed). *New Advances in the Basic and Clinical Gastroenterology*. Rijeka: InTech; 2012. P.415-8.
6. Fiorini S, Sáenz Tejeira M, Tennina C, Tomezzoli S, Requejo N. Síndrome de la arteria mesentérica superior (Síndrome de Wilkie). Caso Clínico. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106(6):546-8.
7. Nunn R, Henry J, Slessor AA, Fernando R, Behar N. A model example: coexisting superior mesenteric artery syndrome and the nutcracker phenomenon. *Case Rep Surg*. 2015;2015:649469.
8. Merrett ND, Wilson RB, Comsan P, Biankin AV. Superior mesenteric artery syndrome: Diagnosis and treatment strategies. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(2):287-92.
9. Shiu JR, Chao HC, Luo CC, Lai MW, et al. Clinical and nutritional outcomes in children with idiopathic superior mesenteric artery syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(2):177-82.
10. Grant J. Anonymous method of anatomy. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1937.
11. Shin JI, Lee JS. Nutcracker phenomenon or nutcracker syndrome? *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(9):2015.
12. Orczyk K, Łabetowicz P, Łodziński S, Stefanczyk L, et al. The nutcracker syndrome. Morphology and clinical aspects of the important vascular variations: a systematic study of 112 cases. *Int Angiol*. 2016;35(1):71-7.
13. Taktak A, Hakan Demirkan T, Acar B, Köksoy A, et al. Correlación clínico-radiológica del síndrome del cascanueces: Experiencia en un solo centro. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(2):165-8.
14. Öztürk M, Çalışkan E. Measurement of the distance and angle between the aorta and superior mesenteric artery and correlation to body-mass index in adolescents. *Cukurova Med J*. 2018;43(3):568-73.
15. Ahmed K, Sampath R, Khan MS. Current trends in the diagnosis and management of renal nutcracker syndrome: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;31(4):410-6.



A rare cause of recurrent abdominal pain; the coexistence of Wilkie's syndrome and nutcracker syndrome

Vildan Güngörer^a , Mehmet Öztürk^b , Şükrü Arslan^a

ABSTRACT

Nutcracker syndrome is a syndrome that has clinical symptoms such as hematuria, orthostatic proteinuria, pelvic congestion, left-sided varicocele, hypertension, and flank pain. These symptoms occur because of the compression of the left renal vein between the aorta and the superior mesenteric artery. In Wilkie's syndrome, the third part of the duodenum is compressed between the superior mesenteric artery and the abdominal aorta, causing various gastrointestinal symptoms. The coexistence of these two syndromes is a rare condition and is included as case reports in the literature.

This article presents the clinical and radiological results of a 17-year-old male patient who had recurrent abdominal pain due to Wilkie's syndrome, which was accompanied by nutcracker syndrome that caused proteinuria, and for this reason, the patient was referred to the Pediatric Rheumatology outpatient clinic with a preliminary diagnosis of familial Mediterranean fever.

Key words: superior mesenteric artery syndrome, abdominal pain, proteinuria, renal nutcracker syndrome.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02373.eng>

To cite: Güngörer V, Öztürk M, Arslan Ş. A rare cause of recurrent abdominal pain; the coexistence of Wilkie's syndrome and nutcracker syndrome. Arch Argent Pediatr 2023;121(1):e202102373.

^a Department of Pediatric Rheumatology, Selcuk University Faculty of Medicine, Konya, Turkey; ^b Department of Pediatrics, Selcuk University Faculty of Medicine, Konya, Turkey.

Correspondence to Vildan Güngörer: vildan_61183@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-29-2021

Accepted: 3-8-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Nutcracker syndrome (NS) is a clinical condition that occurs when the left renal vein (LRV) is compressed between the superior mesenteric artery (SMA) and abdominal aorta (AA). Compression of the LRV in NS leads to the development of venous varices surrounding the renal pelvis, ureter, and gonadal vein, and causes a pressure increase in the LRV. As a result of the increased pressure, clinical complaints and findings such as hematuria, orthostatic proteinuria, pelvic congestion, left-sided varicocele, hypertension, and flank pain may occur.^{1,2}

The SMA syndrome known as Wilkie's syndrome (WS) is defined as the compression of the third segment of the duodenum between the AA and SMA which gives nonspecific signs and symptoms.³ Sometimes this condition may accompany the anterior NS. These patients have complaints of aggravating intermittent abdominal discomfort depending on the severity of the obstruction in the duodenum.⁴

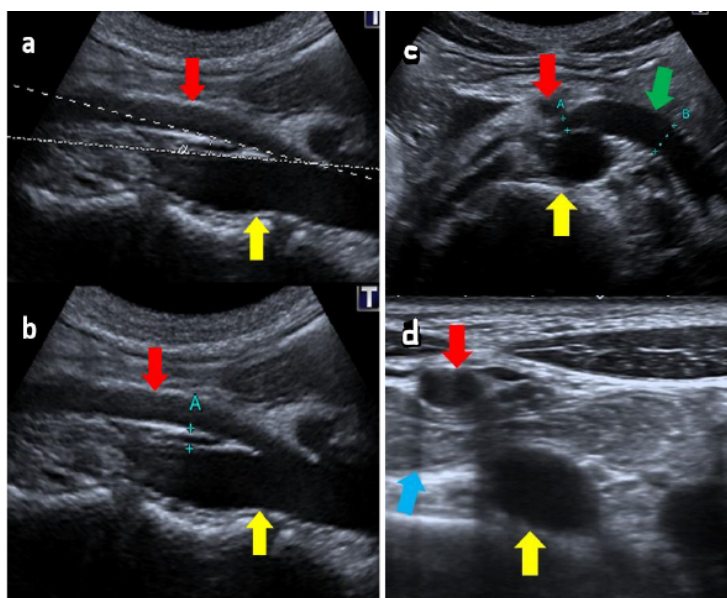
In this article, we investigated the recurrent abdominal pain and proteinuria in which these two syndromes are seen together, and with the preliminary diagnosis of familial Mediterranean fever (FMF), a rare case diagnosed by color

Doppler ultrasonography (CDU) and contrast enhanced computed tomography (CECT) is presented.

CASE REPORT

For 2 years, a 17-year-old male patient had been experiencing excruciating abdominal pain and accompanying nausea and/or vomiting attacks, especially after meals. The occurrence of these symptoms was occasionally once a week, sometimes once every 2 weeks, and lasted for approximately 1 day but was not accompanied by fever. His pediatrician suspected FMF due to recurrent abdominal pain and the existence of proteinuria and then, with the result of the gene analysis, decided to refer to a pediatric rheumatologist. In addition to these symptoms, the patient also had regurgitation, loss of appetite, loss of 5 kg in the last year, and occasionally had severe flank pain. The patient did not have a rheumatological disease and FMF in his family history; his physical examination was height: 177 cm (50-75p), weight: 61.5 kg (25p). His vitals signs, abdominal examination and other system examinations were normal. In the laboratory examination, WBC: 7300/ μ L, Hb: 14.9 g/dL, Plt: 334,000/ μ L, neutrophil 5300/ μ L, biochemical analysis were normal, C-reactive

FIGURE 1. In gray scale ultrasonography (US), the angle between the abdominal aorta and the superior mesenteric artery (SMA) was measured 8 degrees (a) and the distance was 5 mm (b) (yellow arrow: abdominal aorta, red arrow: SMA). (c, d): Gray scale ultrasonography (US) showed that the left renal vein was compressed and proximal to dilated (c) and distally the third part of the duodenum was similarly compressed (d) (yellow arrow: abdominal aorta, red arrow: SMA, left renal vein: green arrow, duodenum: blue arrow)

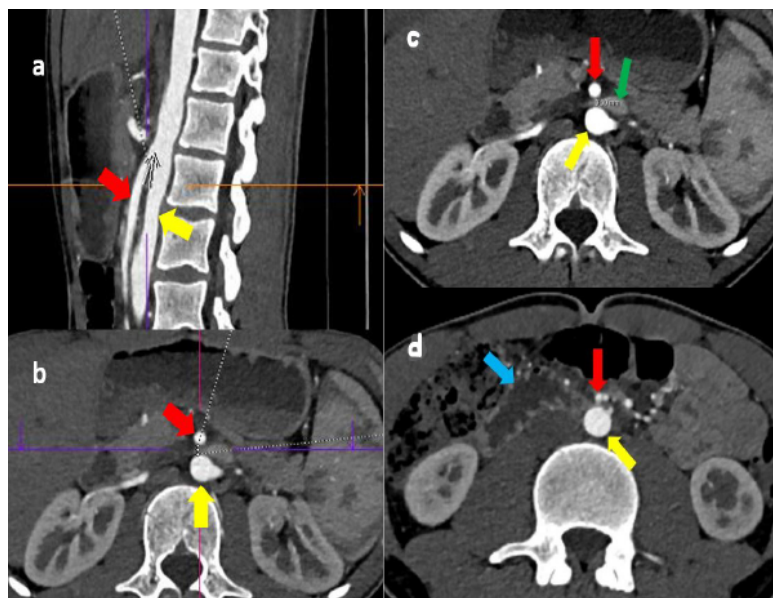


protein 1.31 mg/L, sedimentation 4 mm/hour, and fibrinogen was detected as 223 mg/dL. Urine density analysis was detected as 1018, pH: 7, protein +++, and no hematuria was observed. The patient's previous blood test results were also examined from the computer, and it was observed that the inflammatory parameters suggestive of FMF never increased. Urinalysis of the day and night, abdominal ultrasonography, and CDU were planned for the patient with proteinuria. The protein level of the 12-hour urine examination at night was 5.76 mg/m²/hour, and during the daytime the 12-hour urine examination was 35.2 mg/m²/hr. On the US, the angle between the AA and the SMA was measured as 8 degrees and the distance was 5 mm. At this level, the compression and the proximal dilatation of the LRV were observed (suggestive of NS). In addition to this, it was observed that the third part of the duodenum was also under pressure in the distal part (suggestive of WS) (*Figure 1*). Thus, similar results were found in the contrast enhanced abdominal CT (CECT) which was performed to clarify the diagnosis. The diagnosis was confirmed by the computed tomography angiography (*Figure 2*). The relevant departments were consulted for surgical procedures for the patient with significant proteinuria and gastrointestinal symptoms.

DISCUSSION

In the WS, there is external pressure at the tip of the duodenum.³ WS has been shown to occur mainly in women and people with skinny body types, and two-thirds of the cases are between the ages of 10 and 39. In healthy individuals, mesenteric adipose tissue and lymphatic tissues in the para-aortic region and around the SMA protect the duodenum from compression.⁵ Therefore, conditions such as acute weight loss and scoliosis surgery that reduce the aortomesenteric angle may also cause this syndrome.⁶ Duodenal obstruction in this syndrome can be intermittent, partial or complete, acute or chronic. Duodenal obstruction causes backward duodenal stasis, obstruction of the proximal duodenum, and enlargement of the stomach, and it can also cause bile reflux that backs up towards the stomach.⁷ In acute cases, there are symptoms of acute upper gastrointestinal obstruction such as nausea, vomiting, and abdominal pain which is accompanied by the enlargement of the stomach and duodenum,^{8,9} while chronic WS manifests itself in the form of long-lasting, intermittent attacks, abdominal pain and discomfort in the abdomen, and generally shows as nausea and bilious vomiting after meals. Weight loss is also observed in such patients under these

FIGURE 2. Figure 2 a, b. Angle (a) and distance (b) measurements between the abdominal aorta and the superior mesenteric artery (SMA) on contrast-enhanced abdominal CT. (Yellow arrow: abdominal aorta, red arrow: SMA). (c, d): Contrast-enhanced abdominal CT shows that the left renal vein is compressed and proximal to dilated (c) and distally the third part of the duodenum is similarly compressed (yellow arrow: abdominal aorta, red arrow: SMA, left renal vein: green arrow, duodenum: blue arrow)



circumstances.⁹ In our case, the patient had a 2-year history of attacks of vomiting and/or nausea that lasted for approximately one day, because it resembled an FMF attack, the physician mistakenly classified these symptoms as FMF, which is a common cause of abdominal pain, and thereupon, the patient was referred to the Pediatric Rheumatology outpatient clinic. However, FMF is an autoinflammatory disease and it is not possible to think of an autoinflammatory disease without inflammation. Also, the proteinuria in FMF is secondary to amyloidosis, which occurs over a longer period of time.

In NS, an increase in intraluminal pressure occurs as a result of compression of the LRV at the mesoaortic angle. The etiology includes renal ptosis, abnormally high outflow of the LRV, abnormally narrow-angle in the aortic outlet of SMA, pancreatic masses, lymphadenomegaly, and lack of retroperitoneal adipose tissue.¹⁰ Although the disease can occur at any period of time since childhood, it is most commonly seen in healthy and thin women in the third and fourth decades of life.¹¹

Unlike WS, NS usually does not have gastrointestinal symptoms. The most common clinical finding is hematuria, which is attributed to ruptures in the wall of the thin-walled veins at the level of the renal calyces due to increased pressure. Again, depending on the increase in pressure, it has been reported that the development of orthostatic proteinuria is caused by the protein leakage from the calyceal system, and it is generally observed at a rate of 0.6-10.7%. However, in the 112-case NS series of Orcyzk et al., it was reported that hematuria (78.57%), left flank pain (38.39%), varicocele (35.71%), proteinuria (30.36%), and anemia (13.39%) were observed.¹²

CDU is the first non-invasive radiological method in the diagnosis of both compression syndromes. The sensitivity of CDU in NS is 78%, and the specificity is nearly 100%. A peak systolic flow ratio of more than 4.2 and an anterior-posterior diameter ratio of more than 4.0 obtained in the renal vein before and after stenosis is an important indicator. CT and magnetic resonance angiography (MRA) are other non-invasive radiological methods that can show external compression of the duodenum and proximal dilatation of the compression in WS, on the other hand, it can show the compression of the LRV at the aortomesenteric angle and collateral

veins in NS. Measurement of SMA angle is a very important criterion for the diagnosis of NS. Taktak et al. describes the changes of SMA angle in supine and upright positions and upright SMA angle measurement is more efficient than supine SMA angle measurement on clinico-radiological correlation. They don't find any significant correlation with SMA angle, gender and BMI.¹³ In a study that was performed with contrast-enhanced CT in healthy adolescents, the SMA angle, the duodenal, and LRV distance values were measured as 41.1 degrees, 11.2 mm and 8.2 mm for girls, and 42.7 degrees, 12.6 mm and 9.2 mm for boys, and no difference was found according to gender. In this study, in both genders, there was a positive correlation between body mass index with superior mesenteric artery angle, duodenal and left renal vein distances.¹⁴ In our case, the angle and distance values measured in CDU and CECT were lower than the healthy population and were significant in terms of WS and NS.

In cases with mild symptoms in NS, follow-up and conservative treatment are sufficient, while surgical treatment is recommended in cases with hematuria, severe proteinuria, and severe flank pain that leads to anemia.¹⁵

Although the coexistence of these two syndromes in adolescents is quite rare, it has been reported in the literature as case reports that the WS may accompany especially the anterior NS.^{4,7}

In conclusion, pediatricians should suspect WS in the absence of signs of inflammation, especially in recurrent episodes of abdominal pain or vomiting after meals, and the association of NS should be kept in mind if this situation is accompanied by proteinuria. We think this case study is instructive because it highlights the need for physicians to be skeptical, paying attention to every detail of symptoms, as missed diagnoses are inevitable. ■

REFERENCES

1. Marques GL, Carvalho JG, do Nascimento MM, Marks SG, Olbertz LG. Síndrome de quebra-nozes (nutcracker) em uma mulher jovem em investigação por quadro de hematuria recorrente: um relato de caso. *J Bras Nefrol.* 2012;34(2):195-8.
2. Kurç E, Barutca H, Kanyilmaz M, Sargin M, Sahin S. Nutcracker syndrome. *Turk Gogus Kalp Dama.* 2013;21(1):146-50.
3. Welsch T, Büchler MW, Kienle P. Recalling superior mesenteric artery syndrome. *Dig Surg.* 2007;24(3):149-56.
4. Shi Y, Shi G, Li Z, Chen Y, et al. Superior mesenteric artery syndrome coexists with Nutcracker syndrome in a female: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):15.

5. Sophia R, Bashir WA. Superior mesenteric artery syndrome. In Brzozowski T (ed). *New Advances in the Basic and Clinical Gastroenterology*. Rijeka: InTech; 2012.P.415-8.
6. Fiorini S, Sáenz Tejeira M, Tennina C, Tomezzoli S, Requejo N. Síndrome de la arteria mesentérica superior (Síndrome de Wilkie). Caso Clínico. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106(6):546-8.
7. Nunn R, Henry J, Slessor AA, Fernando R, Behar N. A model example: coexisting superior mesenteric artery syndrome and the nutcracker phenomenon. *Case Rep Surg*. 2015;2015:649469.
8. Merrett ND, Wilson RB, Comsan P, Biankin AV. Superior mesenteric artery syndrome: Diagnosis and treatment strategies. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(2):287-92.
9. Shiu JR, Chao HC, Luo CC, Lai MW, et al. Clinical and nutritional outcomes in children with idiopathic superior mesenteric artery syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(2):177-82.
10. Grant J. *Anonymous method of anatomy*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1937.
11. Shin JI, Lee JS. Nutcracker phenomenon or nutcracker syndrome? *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(9):2015.
12. Orczyk K, Łabetowicz P, Łodziński S, Stefanczyk L, et al. The nutcracker syndrome. Morphology and clinical aspects of the important vascular variations: a systematic study of 112 cases. *Int Angiol*. 2016;35(1):71-7.
13. Taktak A, Hakan Demirkan T, Acar B, Köksoy A, et al. Correlación clínico-radiológica del síndrome del cascanueces: Experiencia en un solo centro. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(2):165-8.
14. Öztürk M, Çalışkan E. Measurement of the distance and angle between the aorta and superior mesenteric artery and correlation to body-mass index in adolescents. *Cukurova Med J*. 2018;43(3):568-73.
15. Ahmed K, Sampath R, Khan MS. Current trends in the diagnosis and management of renal nutcracker syndrome: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;31(4):410-6.



Acidosis metabólica neonatal por síndrome de enterocolitis inducido por proteína de alimentos: reporte de caso

Isabel Sanjurjo-Jimenez^a , Cristina Menéndez Hernando^a , Inmaculada Hidalgo Montes^a , Rocío Chacón Aguilar^a , Carolina González González^a , Juan López Carnero^a , Rocío Moreno-Novillo^a , Begoña Pérez-Moneo

RESUMEN

El síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de los alimentos (FPIES, por su sigla en inglés) es una reacción alérgica no mediada por inmunoglobulina E (IgE) con síntomas gastrointestinales, como vómitos y diarrea. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y en una prueba de provocación para confirmarlo. Es una enfermedad desconocida en las unidades neonatales, debido a la inespecificidad de los síntomas en los recién nacidos. La cifra de metahemoglobina elevada es una opción sencilla de aproximación diagnóstica.

Se describe el caso clínico de un recién nacido que ingresa al servicio de urgencias por deshidratación, letargia, vómitos, diarrea y acidosis metabólica grave con elevación de metahemoglobina, con mejora clínica y recuperación total tras el inicio del aporte de fórmula elemental. La sospecha diagnóstica se confirmó tras la prueba de provocación positiva.

Palabras clave: enterocolitis, hipersensibilidad a los alimentos, inmunoglobulina E, metahemoglobina, recién nacido.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02482>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02482.eng>

Cómo citar: Sanjurjo-Jimenez I, Menéndez Hernando C, Hidalgo Montes I, Chacón Aguilar R, et al. Acidosis metabólica neonatal por síndrome de enterocolitis inducido por proteína de alimentos: reporte de caso. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202102482.

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España.

Correspondencia para Isabel Sanjurjo-Jiménez: Isabel.sanjurjo@salud.madrid.org

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 1-11-2021

Aceptado: 8-3-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de los alimentos (FPIES, por su sigla en inglés) es una forma de hipersensibilidad alimentaria no mediada por IgE, rara y potencialmente grave. La clínica se inicia en la infancia con síntomas digestivos (vómitos, diarrea, irritabilidad) sin que se asocien síntomas cutáneos ni respiratorios.¹ En las formas agudas, los síntomas se inician entre 1 y 3 horas tras la ingesta del alimento, y predominan los vómitos y la deshidratación. Las formas crónicas se manifiestan con vómitos intermitentes, diarrea, pérdida de peso y falla de medro.¹

La edad de presentación habitual es a partir del primer mes de vida, aunque hay casos en recién nacidos e incluso se sugiere una posible sensibilización en el período fetal.^{2,3} Aunque la prevalencia del FPIES no está bien establecida, algunas series, como la israelí, estiman que un 0,34 % de los casos se deben a hipersensibilidad a la leche de vaca.⁴ Se ha descrito el papel de la metahemoglobina como marcador de daño intestinal en caso de FPIES grave.^{5,6}

El objetivo del artículo es describir el caso de un neonato con deshidratación, letargia, vómitos, diarrea, falla de medro y acidosis metabólica grave tras el inicio de alimentación con fórmula adaptada. Presentó como hallazgo característico la elevación de la metahemoglobina.

Se ha obtenido el consentimiento de los progenitores para la publicación de este artículo.

CASO CLÍNICO

Recién nacido de término de peso adecuado para su edad gestacional (41⁺⁴ semanas/3380 g) que acudió al servicio de urgencias a los 24 días de vida por presentar vómitos, diarrea y pérdida de peso del 4,7 % desde el nacimiento. Como antecedentes familiares, su madre padecía brotes maníacos, pero no necesitó medicación durante el embarazo y había consanguinidad en rama materna.

Parto por cesárea electiva con Apgar 1 min/5 min 9/10, exploración física normal. Recibió el alta al tercer día; la pesquisa neonatal fue normal. Alimentado con leche materna exclusiva hasta los 15 días, cuando inició la alimentación con fórmula por internación materna (motivos psiquiátricos). Tras el inicio del aporte de fórmula, se objetivaron vómitos proyectivos tras las tomas y diarrea con 8-10 deposiciones diarias. A su llegada a urgencias, pesaba 3180 g y estaba hemodinámicamente estable, deshidratado,

pálido, irritable, con fontanela anterior deprimida, mala perfusión periférica y aspecto letárgico. El abdomen era blando y depresible, sin masas ni megalias. No presentó síntomas cutáneos ni respiratorios, y el resto de la exploración por aparatos fue normal.

En la *Tabla 1* se muestran los hallazgos de laboratorio al ingreso en Neonatología. Se realizó la prueba rápida de antígeno de rotavirus (negativo) y adenovirus (negativo) en heces; y una ecografía abdominal que fue normal y descartó estenosis hipertrófica del píloro. Se inició reposición intravenosa con fluidoterapia (suero glucosado y bicarbonato 10 mEq) e ingresó en la unidad de Neonatología para el manejo de la deshidratación moderada a grave y las alteraciones hidroelectrolíticas.

TABLA 1. Datos analíticos del paciente del caso clínico al ingreso en la unidad de Neonatología

Analítica de sangre	
Hemograma	Hemoglobina 16,2 g/dl Hematocrito 50,8 %, Leucocitos 13,64 10 ⁹ /L Neutrófilos 6,2 10 ⁹ /L Linfocitos 5,0 10 ⁹ /L
Proteína C reactiva	PCR 10,3 mg/L
Gasometría venosa	pH 7,21 pCO ₂ 25,5 mmHg HCO ₃ 13 mmol/L EB -15,7 Ácido láctico 1,4 mg/dl Metahemoglobina 2,7 %
Ionograma	Na 153 mmol/L K 4 mmol/L Cl 136 mmol/L Ca 1,46 mmol/L
Función hepática	GPT 25 U/L GOT 34 U/L Proteínas totales 7 g/dl Albumina 3 g/dl
Función renal	Urea 22 mg/dl Creatinina 0,24 mg/dl
Metabolismo fosfocálcico	Calcio total 10 mg/dl Calcio corregido por albumina 10,9 mg/dl Fósforo 5 mg/dl 25-OH-vitamina D 24,7 ng/ml
Analítica de orina	
	pH 5
	Densidad 1030
	Anion gap -70,6

PCR: proteína C reactiva; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; HOC₃: bicarbonato; EB: exceso de bases; GPT: alanina-aminotransferasa; GOT: aspartato-aminotransferasa.

Ante la sospecha de acidosis metabólica de causa digestiva (aparición de clínica tras el inicio de fórmula artificial) y la elevación de la metahemoglobina (objetivada en control gasométrico), se sospechó FPIES crónico y se manejó junto con el servicio de Gastroenterología pediátrica. Se mantuvo en ayuno total durante 12 horas con resolución de los vómitos y la diarrea; persistió la metahemoglobina (2,9 %). Posteriormente, se reinició alimentación con fórmula hidrolizada y reapareció la sintomatología y la acidosis metabólica, por lo que se volvió a dejar en ayuno otras 12 horas. Por último, se reinició la alimentación con fórmula elemental (Neocate®). Con el cambio de alimentación, presentó una mejoría rápida de la sintomatología, con ganancia ponderal (aumento de 300 g en 4 días), normalización de la analítica y descenso de la metahemoglobinemia (1,4 %), lo que permitió la retirada de la sueroterapia a las 48 horas (Tabla 2). Se realizó seguimiento en el servicio de Gastroenterología pediátrica, donde se objetivó adecuada tolerancia y ganancia ponderal con la alimentación con fórmula

elemental. A los 45 días de vida se realizó una prueba de provocación con fórmula humanizada (30 ml) en hospital de día pediátrico. A la hora de la ingesta presentó signos clínicos (vómitos) y analíticos (metahemoglobina 1,8 %) de FPIES agudo causado por hipersensibilidad a la proteína de la leche de vaca.

DISCUSIÓN

La primera descripción del FPIES fue realizada por Powell en 1986.⁷ El alérgeno más frecuente en nuestro medio es la proteína de la leche de vaca, seguido del pescado y los cereales.⁸ En un estudio multicéntrico español, se estima en 5 meses la edad media de diagnóstico de FPIES causado por la leche de vaca, con un retraso diagnóstico de 4-6 meses. La mayoría de los pacientes presentan 2 o 3 episodios antes del diagnóstico.⁸

El diagnóstico de FPIES se basa en la clínica, que puede ser inespecífica y que suele presentarse como vómitos y/o diarrea asociados a letargia, irritabilidad y palidez que aparece 1-3 horas tras la ingesta del alérgeno. La clínica

TABLA 2. Evolución clínica y analítica del paciente del caso clínico presentado

	24 ddv	25 ddv	25 ddv	26 ddv	27 ddv	45 ddv
Horas desde el ingreso	Ingreso hospitalario					Hospital de día pediátrico
	0	10	30	42	72	
Situación	Urgencias	Inicio sueroterapia	Sueroterapia + bolo de bicarbonato (1 mEq/kg)	Tras ayuno absoluto e inicio fórmula elemental	Tras resolución vómitos	Prueba de provocación
Clínica	Palidez, letargia, vómitos, diarrea			Buena coloración, buena tolerancia oral		Vómitos e irritabilidad
pH	7,21	7,27	7,32	7,40	7,45	7,39
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	13	14	16,6	21,5	22,3	25,6
pCO ₂ (mmHg)	25,5	20	27,8	32,5	28,7	42,4
EB (mmol/L)	-15,7	-14,5	-9,6	-3,4	-2,5	0,5
Láctico (mmol/L)	1,4	2,6	5,5*	3,2	5,8*	1,5
Metahemoglobina (%)	2,7	2,9	2,9	1,4	1,6	1,8
Na ⁺ (mmol/L)	153	152	141	140	141	135
K ⁺ (mmol/L)	4	6,5*	5,1*	4	8,9*	5
Ca ²⁺ (mmol/L)	1,47	1,67	1,31	1,25	1,25	1,41
Cl ⁻ (mmol/L)	136	135	118	115	114	104
Glucosa (mg/dl)	76	97	80	91	83	68

ddv: días de vida; HCO₃⁻: bicarbonato; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; EB: exceso de bases.

*Parámetro posiblemente alterado por extracción sanguínea dificultosa.

neonatal es similar a la descrita, pero puede presentar, además, hematoquecia o acidosis metabólica grave que simula errores congénitos del metabolismo.^{2,3} Se han descrito casos de FPIES neonatal en los que la sintomatología se inicia tras la primera ingesta de leche artificial⁹ o de leche materna;² es posible que haya ocurrido la sensibilización al alérgeno en el período fetal por el paso transplacentario de las proteínas alergénicas.^{2,9} En el diagnóstico diferencial del FPIES de inicio neonatal, es fundamental tener en cuenta la sepsis, la estenosis hipertrófica del píloro, la enterocolitis necrosante o los errores innatos del metabolismo (*Tabla 3*).¹

El diagnóstico de FPIES se basa en criterios clínicos.¹ Las pruebas de alergia cutáneas y la determinación de IgE específicas para alimentos suelen ser negativas. No hay ninguna prueba de laboratorio específica que identifique esta enfermedad; se han descrito varias pruebas que pueden orientar, como la determinación de eosinófilos en heces (detección de cristales de Charcot-Leyden) o la prueba de estimulación linfocitaria (índices de caseína y beta-lactoglobulina elevados).¹⁰ Sin embargo, estas pruebas no están disponibles en todos los hospitales. Se puede observar la elevación de la metahemoglobina como marcador de FPIES grave en los resultados de los gasómetros de las unidades neonatales. La disminución de la actividad de la catalasa durante la inflamación intestinal aguda produce un aumento de los nitritos intestinales y puede causar un aumento de la oxidación del

grupo hemo, lo que conduce a la producción de metahemoglobinemia.^{5,6} En un reciente estudio japonés, describen un nivel de corte de metahemoglobina del 1 % para diagnosticar el FPIES (sensibilidad 72,7 % y especificidad 97,1 %) en comparación con otras patologías gastrointestinales.⁵ En nuestro caso, la historia clínica era compatible con FPIES y la elevación de las cifras de metahemoglobina hasta el 2,9 % nos hizo sospechar esta enfermedad. Tras el inicio de la fórmula hidrolizada (proteínas lácteas fraccionadas), mejoró la acidosis metabólica, pero no las cifras de metahemoglobina y persistían los síntomas. Tras el cambio por fórmula elemental (elaborada con aminoácidos), desaparecieron los síntomas y se normalizaron los niveles de metahemoglobina (*Figura 1*). Se han descrito otras alteraciones analíticas asociadas, principalmente, al FPIES crónico, como anemia, hipoalbuminemia, leucocitosis con desviación izquierda, trombocitosis y eosinofilia.¹

Aunque no es necesario en pacientes con alta sospecha de FPIES, el diagnóstico definitivo de la forma crónica consiste en realizar una prueba de provocación con el alérgeno sospechoso al aparecer sintomatología de FPIES agudo. Se recomienda realizar la provocación en ambiente hospitalario, con una vía venosa canalizada, debido a que pueden aparecer síntomas graves tras la provocación.¹ En nuestro caso se realizó la provocación a los 45 días de vida y presentó signos clínicos y analíticos que confirmaron el diagnóstico.

En la mayoría de las series descritas, los pacientes con FPIES causado por hipersensibilidad a la leche de vaca tienen buena tolerancia a la leche hidrolizada, no obstante, en los casos de FPIES grave, es frecuente la necesidad de utilizar fórmulas elementales.¹

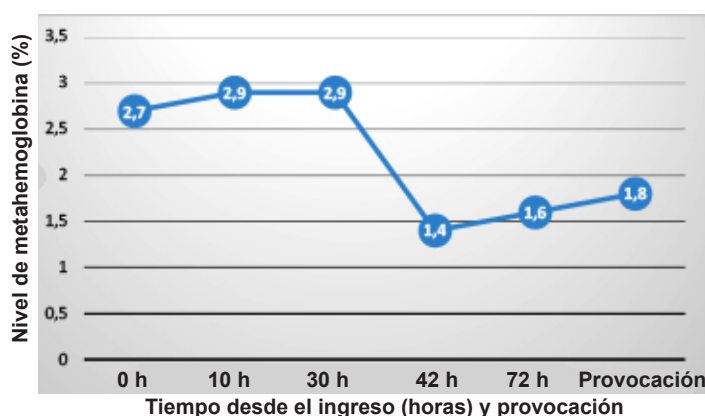
La tolerancia definitiva a la proteína de leche de vaca suele ocurrir en torno a los 24 meses de edad,^{1,11} aunque en el estudio israelí informan una tolerancia del 50 % al año de vida.⁴

En conclusión, el FPIES es una enfermedad potencialmente grave infradiagnosticada, sobre todo en el período neonatal, en el que la clínica es inespecífica. En caso de vómitos, diarrea y síntomas de letargia o irritabilidad, es fundamental interrogar sobre el tipo de lactancia del niño y la alimentación de la madre. Se han descrito varias pruebas que ayudan al diagnóstico, dentro de las cuales está la elevación de las cifras de metahemoglobina. El diagnóstico de certeza se basa en criterios clínicos y en la realización de la prueba de provocación.¹ ■

TABLA 3. Diagnósticos diferenciales del síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de los alimentos (FPIES)

• Gastroenteritis vírica o bacteriana
• Sepsis
• Enterocolitis necrosante
• Anafilaxia
• Trastornos de conducta alimentaria
• Errores innatos del metabolismo
• Intolerancia a la lactosa
• Vómitos cíclicos
• Enfermedad de Hirschsprung
• Enfermedad de reflujo gastroesofágico
• Gastroenteropatías eosinofílicas
• Enfermedad celíaca
• Enteropatías inmunes
• Problemas obstructivos
• Defectos de la coagulación
• Déficit de α -1-antitripsina
• Inmunodeficiencias primarias

FIGURA 1 Evolución de la metahemoglobinemia en paciente del caso clínico. Se muestra el nivel de metahemoglobina (%) luego el ingreso del paciente al servicio de Neonatología, así como en la prueba de provocación realizada en hospital de día pediátrico. Se observa una disminución de la metahemoglobina a las 42 horas del ingreso, que coincide con el período de reposo digestivo y el inicio de la fórmula elemental



REFERENCIAS

- Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(4):1111-26.e4.
- Bosa L, Martellosi S, Tardini G, Midrio P, Lago P. Early onset food protein-induced enterocolitis syndrome in two breastfed newborns masquerading as surgical diseases: case reports and literature review. *J Matern Neonatal Med*. 2021; 24(3):390-4.
- Ward CM, Geng L, Jyonouchi H. Fetal sensitization to cow's milk protein and wheat: Cow's milk protein and wheat-specific TNF- α production by umbilical cord blood cells and subsequent decline of TNF- α production by peripheral blood mononuclear cells following dietary intervention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18(4):276-80.
- Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(3):647-53.e1-3.
- Makita E, Kuroda S, Sato H, Itabashi K, et al. Comparison of methemoglobin levels in food protein-induced enterocolitis syndrome and other gastrointestinal diseases in neonates. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020; 48(5):490-5.
- Coates RW, Weaver KR, Lloyd R, Ceccacci N, Greenberg MR. Food protein-induced enterocolitis syndrome as a cause for infant hypotension. *West J Emerg Med*. 2011; 12(4):512-4.
- Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: Differential diagnosis and management. *Compr Ther*. 1986; 12(2):28-37.
- Díaz JJ, Espín B, Segarra O, Domínguez-Ortega G, et al. Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Data from a Multicenter Retrospective Study in Spain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(2):232-6.
- Mizuno M, Masaki H, Yoshinare R, Ito Y, et al. Hematochezia before the First Feeding in a Newborn with Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *AJP Rep*. 2011; 1(1):53-8.
- Sopo SM, Giorgio V, Iacono ID, Novembre E, et al. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: Different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(8):1257-65.
- Ruiz-García M, Escudero Díez C, Sánchez García S, Rodríguez del Río P, Ibáñez MD. Diagnosis and natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome in children from a tertiary hospital in central Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24(5):354-6.



Neonatal metabolic acidosis caused by food protein-induced enterocolitis syndrome: a case report

Isabel Sanjurjo-Jimenez^a , Cristina Menéndez Hernando^a , Inmaculada Hidalgo Montes^a , Rocío Chacón Aguilar^a , Carolina González González^a , Juan López Carnero^a , Rocío Moreno-Novillo^a , Begoña Pérez-Moneo ^a

ABSTRACT

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) is a non-IgE mediated allergic reaction with gastrointestinal symptoms, such as vomiting and diarrhea. FPIES diagnosis is based on clinical criteria and on a food challenge test. It is an unknown disease in neonatal units due to its nonspecific symptoms in newborn infants. An elevated methemoglobin level is a simple way to approach diagnosis.

Here we describe a clinical case of a newborn admitted to the emergency department because of dehydration, lethargy, vomiting, diarrhea, severe metabolic acidosis, and a high methemoglobin level. Clinical improvement and complete recovery was achieved after initiation of elemental formula. The diagnostic suspicion was confirmed after a positive challenge test.

Key words: enterocolitis, food hypersensitivity, immunoglobulin E, methemoglobin, newborn.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02482.eng>

To cite: Sanjurjo-Jimenez I, Menéndez Hernando C, Hidalgo Montes I, Chacón Aguilar R, et al. Neonatal metabolic acidosis caused by food protein-induced enterocolitis syndrome: a case report. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202102482.

^a Department of Pediatrics, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain.

Correspondence to Isabel Sanjurjo-Jiménez: isabel.sanjurjo@salud.madrid.org

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-1-2021

Accepted: 3-8-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No derivatives license 4.0 International. Attribution- allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial- Only noncommercial uses of the work are permitted. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) is a rare and potentially severe non-IgE mediated food hypersensitivity disorder. The clinical manifestation begins in infancy with digestive symptoms (vomiting, diarrhea, irritability) while respiratory and skin manifestations are absent.¹ In acute forms, the onset of symptoms is 1-3 hours after the ingestion of food, and vomiting and dehydration predominate. The chronic forms have been described with intermittent vomiting, diarrhea, weight loss, and failure to thrive.¹

The usual age of onset is in the first month of life, although it might occur in newborn infants and also, a likely sensitization in the fetal period is suggested.^{2,3} Although the prevalence of FPIES has not been well established, some series, such as the one from Israel, estimate that 0.34% of cases are caused by hypersensitivity to cow's milk.⁴ The role of methemoglobin as a marker of intestinal damage in severe FPIES has been described.^{5,6}

The objective of the article is to describe the case of a newborn infant with dehydration, lethargy, vomiting, diarrhea, failure to thrive, and severe metabolic acidosis after the initiation of feeding with adapted formula. The characteristic finding was methemoglobinemia.

The parent's consent has been obtained for the publication of this article.

CASE REPORT

Our case was a full-term newborn infant with an adequate weight for gestational age (41⁺⁴ weeks/3380 g) taken to the emergency department at 24 days of life with vomiting, diarrhea, and weight loss of 4.7% since birth. Regarding the family history, the infant's mother suffered from manic episodes, but did not need to take medications during her pregnancy and there was consanguinity in the maternal branch.

The delivery was by elective C-section. The Apgar scores were 9 and 10 at 1 and 5 minutes, respectively. The physical examination was normal. He was discharged on the third day; the neonatal screening was normal. He was exclusively breastfed up to 15 days of age when formula feeding was initiated due to maternal hospitalization (psychiatric reasons). After the initiation of formula feeding, projectile vomiting after feedings and diarrhea with 8–10 bowel movements per day were observed. When admitted to the emergency department, he weighed 3180 g and was hemodynamically stable, dehydrated, pale, irritable, with depressed

anterior fontanelle, poor peripheral perfusion, and a lethargic appearance. His abdomen was soft and depressible, without masses or organ enlargement. Skin and respiratory symptoms were absent, and the examination of the rest of the systems and organs was normal.

Table 1 shows the laboratory findings upon admission to the Neonatal Unit. The rapid test for rotavirus and adenovirus antigens in stools was negative; the abdominal ultrasound was normal; and hypertrophic pyloric stenosis was ruled out. Intravenous fluid replacement therapy (dextrose solution and 10 mEq of sodium bicarbonate) was started, and the patient was admitted to the

TABLE 1. Patient's laboratory tests upon admission to the Neonatal Unit

Blood tests	
Blood count	Hemoglobin 16.2 g/dL
	Hematocrit 50.8%
	Leukocytes 13.64 10 ⁹ /L
	Neutrophils 6.2 10 ⁹ /L
	Lymphocytes 5.0 10 ⁹ /L
C-reactive protein	CRP 10.3 mg/L
Venous blood gases	pH 7.21
	pCO ₂ 25.5 mmHg
	HCO ₃ 13 mmol/L
	BE -15.7
	Lactic acid 1.4 mg/dL
	Methemoglobin 2.7%
Ionogram	Na 153 mmol/L
	K 4 mmol/L
	Cl 136 mmol/L
	Ca 1.46 mmol/L
Liver function tests	ALT 25 U/L
	AST 34 U/L
	Total proteins 7 g/dL
	Albumin 3 g/dL
Renal function tests	Urea 22 mg/dL
	Creatinine 0.24 mg/dL
Phosphocalcic metabolism	Total calcium 10 mg/dL
	Calcium correction for albumin 10.9 mg/dL
	Phosphorus 5 mg/dL
	25-hydroxy-vitamin D 24.7 ng/mL
Urine tests	
	pH 5
	Density 1030
	Anion gap -70.6

CRP: C-reactive protein; pCO₂: partial pressure of carbon dioxide; HCO₃: bicarbonate; BE: base excess; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase.

Neonatal Unit for the management of moderate to severe dehydration and fluid and electrolyte imbalance.

Metabolic acidosis of gastrointestinal origin (development of clinical manifestations after starting infant formula feeding) and methemoglobinemia (observed in blood gas monitoring) led to the suspicion of chronic FPIES, which was managed together with the Department of Pediatric Gastroenterology. After 12 hours of total fasting, vomiting and diarrhea resolved, while methemoglobinemia persisted (2.9%). Afterwards, the administration of hydrolyzed formula was resumed, and symptoms and metabolic acidosis recurred, so the patient was fasted for another 12 hours. Finally, feeding was restarted with elemental formula (Neocate®). With the change of the feeding formula, symptoms rapidly improved, weight was gained (300 g increase in 4 days), lab tests were back to normal, and methemoglobin levels decreased (1.4%), which resulted in the discontinuation of the intravenous fluid replacement therapy after 48 hours (*Table 2*).

Follow-up was conducted by the Department of Pediatric Gastroenterology, where adequate tolerance and weight gain with the elemental feeding formula was observed. At 45 days of life, a challenge test with infant formula (30 mL) was performed in the Pediatric Day Hospital. At the time of intake, the patient developed clinical (vomiting) and analytical (methemoglobin 1.8%) signs and symptoms of acute FPIES as a result of cow's milk protein hypersensitivity.

DISCUSSION

FPIES was first described by Powell in 1986.⁷ The most frequent allergen in our environment is cow's milk protein, followed by fish and cereals.⁸ In a Spanish multicenter study, the mean age at diagnosis of FPIES caused by cow's milk was 5 months, with a diagnostic delay of 4–6 months. Most patients suffer 2 or 3 episodes before diagnosis.⁸

FPIES diagnosis is based on clinical manifestations, which may be nonspecific and usually present with vomiting and/or diarrhea

TABLE 2. Patient's clinical and laboratory course in our clinical case

Hours elapsed since admission	24 dol	25 dol	25 dol	26 dol	27 dol	45 dol
	Hospital admission					Pediatric Day Hospital
	0	10	30	42	72	
Status	Emergency	Start of intravenous fluid replacement therapy	Intravenous fluid replacement therapy + sodium bicarbonate bolus (1 mEq/kg)	After total fasting and start of elemental feeding formula	After vomiting resolution	Challenge test
Clinical manifestations	Pallor, lethargy, vomiting, diarrhea			Good skin color, good oral tolerance		Vomiting and irritability
pH	7.21	7.27	7.32	7.40	7.45	7.39
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	13	14	16.6	21.5	22.3	25.6
pCO ₂ (mmHg)	25.5	20	27.8	32.5	28.7	42.4
BE (mmol/L)	-15.7	-14.5	-9.6	-3.4	-2.5	0.5
Láctic (mmol/L)	1.4	2.6	5.5*	3.2	5.8*	1.5
Methemoglobin (%)	2.7	2.9	2.9	1.4	1.6	1.8
Na ⁺ (mmol/L)	153	152	141	140	141	135
K ⁺ (mmol/L)	4	6.5*	5.1*	4	8.9*	5
Ca ⁺⁺ (mmol/L)	1.47	1.67	1.31	1.25	1.25	1.41
Cl ⁻ (mmol/L)	136	135	118	115	114	104
Glucose (mg/dl)	76	97	80	91	83	68

dol: days of life; HCO₃⁻: bicarbonate; pCO₂: partial pressure of carbon dioxide; BE: base excess.

*Parameter possibly altered due to difficult blood collection.

associated with lethargy, irritability, and pallor that develop 1 to 3 hours after allergen exposure. Neonatal clinical symptoms are similar to those already described, but newborn infants may also present with hematochezia or severe metabolic acidosis simulating inborn errors of metabolism.^{2,3} Cases of neonatal FPIES have been described in which symptoms develop after the first ingestion of formula⁹ or breast milk;² sensitization to the allergen may have occurred in the fetal period through transplacental passage of allergenic proteins.^{2,9} In the differential diagnosis of neonatal-onset FPIES, it is critical to consider sepsis, hypertrophic pyloric stenosis, necrotizing enterocolitis or inborn errors of metabolism (*Table 3*).¹

FPIES diagnosis is based on clinical criteria.¹ Skin allergy tests and food-specific IgE determination are usually negative. There is no specific laboratory test to detect FPIES; several tests have been described that can guide to the diagnosis, such as the presence of eosinophils in stool samples (detection of Charcot-Leyden crystals) or the lymphocyte stimulation test (increase of casein and beta-lactoglobulin levels).¹⁰ However; these tests are not available in all hospitals. In neonatal units, the detection of methemoglobinemia in blood gas testing can be considered as a marker of severe FPIES. Decreased catalase activity during periods of acute intestinal inflammation leads to increased intestinal nitrites causing

increased heme oxidation and consequently methemoglobinemia.^{5,6} In a recent Japanese study, a methemoglobin cut-off level of 1% is necessary to diagnose FPIES (sensitivity 72.7% and specificity 97.1%) compared to other gastrointestinal conditions.⁵ In our case, the clinical history was compatible with FPIES and the increase of methemoglobin levels up to 2.9% led us to suspect this disease. After initiation of hydrolyzed formula (fractionated milk proteins), metabolic acidosis improved, but methemoglobin levels remained unchanged and symptoms persisted. Following the change to elemental formula (with amino acids), symptoms disappeared and methemoglobin levels went back to normal (*Figure 1*). Other analytical abnormalities mainly associated with chronic FPIES have been described, such as anemia, hypoalbuminemia, leukocytosis with left shift, thrombocytosis, and eosinophilia.¹

Although not necessary in patients with a high clinical suspected likelihood of FPIES, the established diagnosis of the chronic form consists in performing a challenge test with the suspected allergen when symptoms of acute FPIES start. It is advisable that the challenge test is performed at a hospital, with a peripheral venous access, because serious symptoms may develop subsequent to the challenge.¹ In our case, the challenge test was performed at 45 days of life and the clinical and analytical signs confirmed the diagnosis.

In most of the series described, patients with FPIES resulting from hypersensitivity to cow's milk have good tolerance to hydrolyzed milk; however, in cases of severe FPIES, it is necessary to frequently use elemental formulas.¹

Definitive tolerance to cow's milk protein usually occurs around 24 months of age,^{1,11} although the study from Israel reports a tolerance of 50% at 1 year of age.⁴

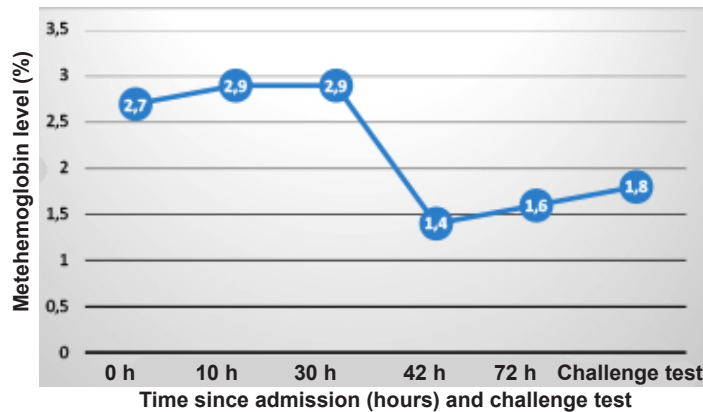
In conclusion, FPIES is an underdiagnosed and potentially serious disease, especially in the neonatal period, when the clinical signs and symptoms are nonspecific. In case of vomiting, diarrhea, and symptoms of lethargy or irritability, it is critical to ask about the infant's and mother's types of feeding. Several tests have been described to aid in the diagnosis, including an increase in methemoglobin levels. An accurate diagnosis is based on clinical criteria and a challenge test.¹

TABLE 3. Differential diagnosis of FPIES

• Viral or bacterial gastroenteritis
• Sepsis
• Necrotizing enterocolitis
• Anaphylaxis
• Eating disorders
• Inborn errors of metabolism
• Lactose intolerance
• Cyclic vomiting
• Hirschsprung's disease
• Gastroesophageal reflux disease
• Eosinophilic gastroenteropathies
• Celiac disease
• Immune-mediated enteropathies
• Obstructive problems
• Clotting defects
• Alpha-1-antitrypsin deficiency
• Primary immunodeficiencies

FPIES: food protein-induced enterocolitis syndrome.

FIGURE 1. Methemoglobin level (%) is shown upon admission of the patient to the Neonatal Unit, as well as in the challenge test performed at the Pediatric Day Hospital. A decrease in methemoglobin level is observed 42 hours after admission, consistent with the fasting period and the start of elemental formula administration



REFERENCES

- Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(4):1111-26.e4.
- Bosa L, Martelossi S, Tardini G, Midrio P, Lago P. Early onset food protein-induced enterocolitis syndrome in two breastfed newborns masquerading as surgical diseases: case reports and literature review. *J Matern Neonatal Med*. 2021; 24(3):390-4.
- Ward CM, Geng L, Jyonouchi H. Fetal sensitization to cow's milk protein and wheat: Cow's milk protein and wheat-specific TNF- α production by umbilical cord blood cells and subsequent decline of TNF- α production by peripheral blood mononuclear cells following dietary intervention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18(4):276-80.
- Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(3):647-53.e1-3.
- Makita E, Kuroda S, Sato H, Itabashi K, et al. Comparison of methemoglobin levels in food protein-induced enterocolitis syndrome and other gastrointestinal diseases in neonates. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020; 48(5):490-5.
- Coates RW, Weaver KR, Lloyd R, Ceccacci N, Greenberg MR. Food protein-induced enterocolitis syndrome as a cause for infant hypotension. *West J Emerg Med*. 2011; 12(4):512-4.
- Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: Differential diagnosis and management. *Compr Ther*. 1986; 12(2):28-37.
- Díaz JJ, Espín B, Segarra O, Domínguez-Ortega G, et al. Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Data from a Multicenter Retrospective Study in Spain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(2):232-6.
- Mizuno M, Masaki H, Yoshinore R, Ito Y, et al. Hematochezia before the First Feeding in a Newborn with Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *AJP Rep*. 2011; 1(1):53-8.
- Sopo SM, Giorgio V, Iacono ID, Novembre E, et al. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: Different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(8):1257-65.
- Ruiz-García M, Escudero Díez C, Sánchez García S, Rodríguez del Río P, Ibáñez MD. Diagnosis and natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome in children from a tertiary hospital in central Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24(5):354-6.



Características clínicas y evolución de los pacientes con enfermedad de Kawasaki en un hospital general

Guadalupe Geli^a , Alfredo Eymann^a , Lucia Pérez^b , Carmen De Cunto^c

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es la principal causa de cardiopatía adquirida en menores de cinco años. Nuestro objetivo fue conocer las características clínicas, el compromiso coronario y la evolución de pacientes atendidos en nuestra institución.

Se revisó una serie de casos desde 2001 hasta 2018. Se incluyeron 63 pacientes, 58 % varones; la mediana de edad fue 2,6 años. La mediana de días de fiebre al diagnóstico fue 5,5 días.

El 33 % presentó la forma incompleta y se detectó compromiso coronario en el 20 %. El 60 % de los pacientes con afectación coronaria presentaron EK incompleta versus el 28 % de presentación incompleta en los pacientes sin compromiso coronario (p 0,06). No se observaron diferencias en datos de laboratorio entre los grupos según el compromiso coronario.

En conclusión, 33 % presentó EK incompleta y el 20 %, afectación coronaria. Hubo una tendencia de mayor riesgo para daño coronario en la forma incompleta.

Palabras clave: enfermedad de Kawasaki, clasificación, inmunoglobulinas intravenosas, aneurisma coronario.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02364>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02364.eng>

Cómo citar: Geli G, Eymann A, Pérez L, De Cunto C. Características clínicas y evolución de los pacientes con enfermedad de Kawasaki en un hospital general. Arch Argent Pediatr 2023;121(1):e202102364.

^a Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría; ^b Departamento de Investigación; ^c Sección de Reumatología Pediátrica, Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría; Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Guadalupe Geli: guadalupe.geli@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 19-7-2021

Aceptado: 11-3-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica y autolimitada que afecta vasos de pequeño y mediano calibre. Se presenta, predominantemente, en niños menores de 5 años, es la principal causa de cardiopatía adquirida y su diagnóstico se realiza a partir de criterios clínicos.^{1,2}

La incidencia es variable: Japón informa 308 casos por año cada 100 000 niños menores de 5 años, Estados Unidos 20 y Europa entre 5 y 15 casos.^{3,4} En Argentina, no hay datos de la incidencia anual, aunque Urrutia la estimó en 4 casos cada 100 000 consultas.⁵

El compromiso coronario ocurre en el 15 % al 25 % de los pacientes no tratados y disminuye al 4-8 % al ser tratados con gammaglobulina.^{6,7} Es el determinante de la morbilidad, por lo que es relevante identificar los factores de riesgo.⁸

Se han propuesto diferentes factores de riesgo tales como edad menor a 36 meses, fiebre mayor a 6 días, presentación incompleta de la enfermedad, eritrosedimentación (ESD) mayor de 50 mm/h, proteína C reactiva (PCR) mayor de 100 mg/L, hematocrito debajo del 30 %, leucocitosis mayor a 20 000/mm³ y trombocitosis a la semana del diagnóstico, entre otros.⁹⁻¹¹ En nuestro país, los estudios de Schroh y Melonari informaron el 16 % de afectación coronaria y los mismos factores de riesgo antedichos.^{12,13}

Existen escasas publicaciones en Argentina sobre EK, por lo tanto, nos propusimos como objetivo describir las características clínicas, el compromiso coronario y la evolución de los pacientes con EK atendidos en un hospital universitario de comunidad.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se revisó una serie de casos de pacientes con EK. Se incluyeron menores de 18 años internados con diagnóstico reciente o derivados para

tratamiento por EK desde 2001 hasta 2018. Se excluyeron pacientes que recibieron tratamiento y seguimiento cardiológico y reumatológico en otra institución.

Se identificó EK en historias clínicas electrónicas y se realizó una revisión manual de cada una.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, etnia, características clínicas al diagnóstico. Además, ESD, PCR, leucocitos, hemoglobina, hematocrito y recuento de plaquetas al diagnóstico, a la semana y al mes de recibido el tratamiento con la primera dosis de gammaglobulina.

Se registraron hallazgos ecocardiográficos al diagnóstico y durante el seguimiento. Se definieron como anormales según las tablas de puntaje Z según la superficie corporal de la *American Heart Association*.² Se consideró compromiso coronario la presencia de ectasia, aneurisma o alteraciones cualitativas.

Con respecto al tratamiento, se registraron días de fiebre antes de la infusión de gammaglobulina, requerimiento de una segunda dosis, recurrencia de fiebre y otros tratamientos realizados.

El *Material suplementario 1* describe los criterios diagnósticos de EK y el *Material suplementario 2*, el algoritmo diagnóstico de EK incompleta según la *American Heart Association*.²

Las variables categóricas se expresaron en números absolutos y porcentajes. Las variables continuas, con media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) 25-75 según la distribución observada. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado, Wilcoxon y prueba *t* de Student según las variables analizadas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación de nuestra institución (número #5258).

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes con enfermedad de Kawasaki (n = 63)

Edad, años, mediana (RIC 25-75)	2,6	(1,3-3,6)
Varones, n (%)	37	(58,7)
Días de fiebre al diagnóstico, mediana (RIC 25-75)	5,5	(5-8)
Compromiso de mucosas, n (%)	36	(57)
Conjuntivitis, n (%)	31	(49)
Exantema, n (%)	36	(57)
Afectación de manos y pies, n (%)	19	(30)
Adenopatía, n (%)	18	(28)

RIC: rango intercuartílico; n: número.

RESULTADOS

Se seleccionaron 72 pacientes y excluyeron 9 por falta de datos u otro diagnóstico. Se incluyeron 63 pacientes con diagnóstico de EK.

Ningún paciente fue de etnia oriental, el 58 % fueron varones y la mediana de edad fue de 2,6 (RIC 1,3-3,6) años. La mediana de días de fiebre al diagnóstico fue de 5,5 (RIC 5-8) días.

Las características clínicas al momento del diagnóstico se muestran en la *Tabla 1*. En la *Tabla 2* se describen los parámetros de laboratorio al diagnóstico, a la semana y al mes del tratamiento.

El 33 % (17/52) presentó EK incompleta con una mediana de días de fiebre al diagnóstico de 7,5 (RIC: 5-10).

El 20 % (11/55) de los pacientes con datos sobre la evaluación cardiológica presentaron compromiso coronario.

El compromiso coronario se presentó en el 11 % (4/35) de los pacientes con EK completa y en el 35 % (6/17) de los pacientes con EK incompleta.

La edad no se asoció en forma significativa con la EK incompleta ni con el compromiso coronario.

TABLA 2. Características de laboratorio de pacientes con enfermedad de Kawasaki

	Pretratamiento n = 53	7 días postratamiento n = 40	30 días postratamiento n = 30
ESD mm, mediana (RIC)	66 (31,5-77,5)	58 (43-83)	16 (10,5-24)
PCR mg/dl, mediana (RIC)	73,3 (24,4-142,6)	8 (3,2-27,7)	0,35 (0,2-1)
Leucocitos cél/mm ³ , media (DE)	14 937 (6191)	10 690 (6559)	9195 (2528)
Hematocrito %, media (DE)	31,9 (3,1)	31,9 (3,7)	34,5 (2,8)
Hemoglobina g/dl, media (DE)	10,9 (1)	11 (1,3)	11,9 (1,1)
Plaquetas cél/mm ³ , media (DE)	351 800 (152 263)	619 950 (182 155)	356 600 (106 780)

ESD: eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

La forma incompleta de la enfermedad se presentó en 6/10 pacientes con afectación coronaria versus 11/39 de los pacientes sin afectación coronaria (p 0,06). Los valores más altos de PCR, tanto entre los pacientes con o sin afectación coronaria, se dieron en los no respondedores al tratamiento inicial.

Estos pacientes tuvieron una mediana de la PCR al diagnóstico de 215,6 mg/dl vs. 71,8 mg/

dl comparado con los que respondieron a una sola dosis de gammaglobulina ($p < 0,05$) y leucocitos 19 938/mm³ vs. 14 015/mm³ ($p < 0,01$), respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en otros datos de laboratorio (*Tabla 3*).

El 50 % (32/63) tuvo seguimiento cardiológico en nuestra institución. La mediana del tiempo de seguimiento fue 3,6 (RIC: 1,7-7,5) años y

TABLA 3. Características clínicas y de laboratorio según la afectación coronaria de pacientes con enfermedad de Kawasaki

	Sin afectación coronaria n = 44	Con afectación coronaria n = 11	p-valor
Varones, n (%)	25 (56,8)	7 (63,6)	NS*
Edad años, mediana (RIC)	2,5 (1,5-3,5)	3 (1,9-3,7)	NS**
Días de fiebre al diagnóstico, mediana (RIC)	5 (5-8)	6 (5-9)	NS**
Eritrosedimentación máxima mm, mediana (RIC)	66 (44-81)	31 (19-58,5)	NS**
Proteína C reactiva máxima mg/dL, mediana (RIC)	73,8 (34,4-142,6)	24,4 (15,3-77,4)	NS**
Leucocitos máximo cél/mm ³ , media (DE)	14 210 (6768)	13 430 (4147)	NS***
Hematocrito mínimo %, media (DE)	32,6 (2,5)	31,5 (4,5)	NS***
Hemoglobina mínima g/dL, media (DE)	10,9 (0,9)	10,6 (1,6)	NS***
Plaquetas máxima cél/mm ³ , media (DE)	348 350 (131 245)	337 000 (225 167)	NS***

*Prueba de chi-cuadrado.

**Prueba de Wilcoxon.

***Prueba t de Student.

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

la resolución del compromiso coronario fue de 2 (RIC 1,2-4,4) meses. La *Tabla 4* describe la evolución de los pacientes con compromiso coronario.

Todos los pacientes recibieron tratamiento inicial con gammaglobulina (2 g/kg) y aspirina a dosis antiinflamatorias. Diez pacientes fueron considerados no respondedores por presentar fiebre persistente y recibieron una segunda dosis de gammaglobulina. Tres de estos pacientes tuvieron compromiso coronario: 2 de ellos recibieron glucocorticoides por vía intravenosa, y uno recibió también infliximab.

DISCUSIÓN

Existen pocos trabajos en Argentina que describan las características clínicas y la evolución de los pacientes con EK. En nuestro estudio, la mediana de edad al diagnóstico fue de 2,6 años, similar a lo descrito en un estudio multicéntrico realizado con 625 pacientes en España, donde la mediana de edad fue de 2,8 años.¹⁴ La relación niño/niña fue del 1,4/1, similar a la descrita en Japón de 1,3/1.³ La mediana de días de fiebre al diagnóstico fue de 5,5 días, por lo que se infiere que el tratamiento se administró de forma oportuna.

TABLA 4. Evolución clínica de los pacientes con compromiso coronario

Diagnóstico	n	Evolución clínica
Ectasia coronaria	7	6 resueltos 1 sin datos
Aneurisma coronario	3	1 persiste aneurisma 1 resuelto 1 sin datos
Miocardopatía dilatada y aneurismas gigantes en la coronaria derecha e izquierda	1	1 en lista de trasplante cardíaco*

*El diagnóstico de enfermedad de Kawasaki en este paciente fue tardío y retrospectivo.

La presentación incompleta de EK es un desafío diagnóstico, dado que no cuenta con criterios definidos. Se sospecha en niños con fiebre durante 5 días o más, y 2 o 3 criterios clínicos compatibles, o en niños con fiebre durante 7 días o más sin otra explicación, y en niños con laboratorio o hallazgos ecocardiográficos compatibles. En nuestro estudio, el 33 % presentó EK incompleta, número similar al presentado en España (29,5 %) y en nuestro país (25 % y 38 %).¹²⁻¹⁴ Sin embargo, la forma incompleta de la enfermedad en Japón se presenta con una frecuencia del 19 %.³

La afectación coronaria se presentó en el 20 % de los pacientes. Si bien este valor es similar a las series sin tratamiento, es posible que algunos de los pacientes hayan sido derivados con mayor tiempo de evolución al referido, que nuestra institución recibe pacientes derivados de otros centros para seguimiento cardiológico por compromiso coronario y que cuenta con cardiólogos pediátricos con alto grado de entrenamiento para el diagnóstico de alteraciones coronarias.

Las manifestaciones fueron ectasia coronaria, aneurisma coronario y aneurisma gigante. En España, el 23 % de los pacientes presentaron lesiones en arterias coronarias, número similar a nuestro estudio.¹⁴ En Japón, por otra parte, el 4,2-8,5 % de los pacientes con EK presentaron lesiones coronarias, sin embargo, es difícil comparar dicha población con la de los países occidentales, dada la gran prevalencia e índice de sospecha de la enfermedad en dicho país.³

Si bien existen múltiples publicaciones que describen los factores de riesgo para compromiso coronario, los estudios publicados presentan resultados diversos. En este estudio, algo más de la mitad de los pacientes que desarrollaron compromiso coronario presentaron la forma incompleta de la enfermedad, factor de riesgo descrito en la bibliografía para la afectación.^{9,15} Por otro lado, si bien no se observaron diferencias al evaluar los factores de riesgo asociados al compromiso coronario, creemos que podría deberse a limitada cantidad de pacientes.

Debido a que la enfermedad se presenta con una frecuencia muy baja en Occidente,

la mayoría de los estudios publicados, como el nuestro, son de carácter observacional y retrospectivo. Creemos que esta es la principal limitación de este estudio, además de haber sido realizado en un solo centro y de que los datos fueron recolectados de la historia clínica electrónica.

Si bien este estudio presenta limitaciones, aporta información acerca de las características clínicas, evolución y compromiso coronario de los pacientes con EK de nuestro país.

CONCLUSIONES

El 33 % de los pacientes presentaron EK incompleta y se observó afectación coronaria en el 20 %. Hubo una tendencia de mayor riesgo para el daño coronario en la forma incompleta de la enfermedad. ■

Material suplementario disponible en:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2364_RC_Geli_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: An Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2020; 22(10):75.
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(17):e927-99.
3. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013–2014. *Pediatr Int*. 2018; 60(6):581-7.
4. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012; 22(2):79-85.
5. Urrutia L, Roccatagliata G, Pierini A. Enfermedad de Kawasaki. En: Paganini H. *Infectología Pediátrica*. Buenos Aires: Interamericana; 2007. Págs.285-92.
6. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986; 315(6):341-7.
7. Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology, Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatr Int*. 2014; 56(2):135-58.
8. Lin MT, Sun LC, Wu ET, Wang JK, et al. Acute and late coronary outcomes in 1073 patients with Kawasaki disease with and without intravenous γ -immunoglobulin therapy. *Arch Dis Child*. 2015; 100(6):542-7.
9. Song D, Yeo Y, Ha K, Jang G, et al. Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age. *Eur J Pediatr*. 2009; 168(11):1315-21.
10. Bai L, Feng T, Yang L, Zhang Y, et al. Retrospective analysis of risk factors associated with Kawasaki disease in China. *Oncotarget*. 2017; 8(33):54357-63.
11. Maric LS, Knezovic I, Papic N, Mise B, et al. Risk factors for coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease: a 10-year experience. *Rheumatol Int*. 2015; 35(6):1053-8.
12. Schroh AM, Melonari PA, Laghezza LB, Domínguez PJ, et al. Daño coronario secundario a enfermedad de Kawasaki. *Rev Argent Cardiol*. 2015; 83(1):8-13.
13. Melonari P, Abate H, Llano López LH, Cutica R, et al. Características clínico-epidemiológicas y predictores de complicaciones coronarias en niños de Argentina con enfermedad de Kawasaki. *Rev Chil Infectol*. 2019; 36(5):636-41.
14. Fernandez-Cooke E, Barrios Tascón A, Sánchez-Manubens J, Antón J, et al. Epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in Spain over 5 years and risk factors for aneurysm development. (2011-2016): KAWA-RACE study group. *PLoS One*. 2019; 14(5):e0215665.
15. Shi H, Qiu H, Jin Z, Li C, et al. Coronary artery lesion risk and mediating mechanism in children with complete and incomplete Kawasaki disease. *J Investig Med*. 2019; 67(6):950-6.



Clinical characteristics and course of patients with Kawasaki disease at a general hospital

Guadalupe Geli^a , Alfredo Eymann^a , Lucia Pérez^b , Carmen De Cunto^c

ABSTRACT

Kawasaki disease (KD) is considered the leading cause of acquired heart disease in children younger than 5 years. Our objective was to know the clinical characteristics, coronary involvement, and course of patients seen at our facility.

A case series from 2001 to 2018 was reviewed. Sixty-three patients were included; their median age was 2.6 years; 58% were males. The median duration of fever at the time of diagnosis was 5.5 days.

The incomplete form was observed in 33% and coronary involvement, in 20%. Among patients with coronary involvement, 60% had incomplete KD versus 28% among those without coronary involvement ($p: 0.06$). No differences were observed between groups in laboratory data based on coronary involvement. To conclude, 33% had incomplete KD and 20%, coronary involvement. There was a trend to a higher risk for coronary artery damage in the incomplete form of KD.

Key words: Kawasaki disease, classification, intravenous immunoglobulins, coronary artery aneurysm.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02364.eng>

To cite: Geli G, Eymann A, Pérez L, De Cunto C. Clinical characteristics and course of patients with Kawasaki disease at a general hospital. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202102364.

^a Clinical Pediatrics Service, Department of Pediatrics; ^b Department of Research.; ^c Division of Pediatric Rheumatology, Clinical Pediatrics Service, Department of Pediatrics; Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Guadalupe Geli: guadalupe.geli@hospitalitaliano.org.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-19-2021

Accepted: 3-11-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No derivatives license 4.0 International. Attribution- allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial- Only noncommercial uses of the work are permitted. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Kawasaki disease (KD) is a self-limited systemic vasculitis that involves small- and medium-caliber vessels. It occurs mainly in children younger than 5 years and is the leading cause of acquired heart disease; it is diagnosed based on clinical criteria.^{1,2}

KD incidence varies: Japan reports 308 cases per year per 100 000 children under 5 years of age; the United States, 20; and Europe, between 5 and 15.^{3,4} There are no data about the annual incidence of KD in Argentina, although Urrutia has estimated it is 4 cases per 100 000 consultations.⁵

Coronary involvement occurs in 15-25% of untreated patients and decreases to 4-8% when patients receive gamma globulin treatment.^{6,7} It is the determining factor of morbidity and mortality, so it is important to identify risk factors.⁸

Different risk factors have been proposed, including age younger than 36 months, fever for at least 6 days, incomplete form of KD, erythrocyte sedimentation rate (ESR) above 50 mm/h, C-reactive protein (CRP) above 100 mg/L, hematocrit below 30%, leukocytosis above 20 000/mm³, and thrombocytosis a week after diagnosis, among others.⁹⁻¹¹ In Argentina, the studies by Schroh and Melonari reported coronary involvement in 16% of cases and the same risk factors mentioned above.^{12,13}

There are few publications in Argentina on KD. Therefore, our objective was to describe the clinical characteristics, coronary involvement, and course of patients with KD seen at a community teaching hospital.

POPULATION AND METHODS

A case series of patients with KD was reviewed. Children younger than 18 years hospitalized with a recent diagnosis of KD or referred for KD management between 2001 and 2018 were included. Patients who were treated

and followed by the cardiac and rheumatology services at a different facility were excluded.

KD was identified in electronic medical records, and each was reviewed manually.

The following variables were analyzed: age, sex, ethnicity, clinical characteristics at the time of diagnosis. ESR, CRP, leukocyte count, hemoglobin, hematocrit, and platelet count at the time of diagnosis, 1 week and 1 month after starting treatment with the first dose of gamma globulin were also analyzed.

Echocardiographic findings were recorded at the time of diagnosis and during follow-up. Echocardiographic findings were defined as abnormal according to the body surface area Z-score tables proposed by the American Heart Association.² Coronary involvement was defined as the presence of ectasia, aneurysm or qualitative alterations.

Regarding treatment, days of fever before gamma globulin infusion, requirement of a second dose, recurrence of fever, and other treatments administered were recorded.

Supplementary material 1 describes KD diagnostic criteria and *Supplementary material 2* shows the diagnostic algorithm for incomplete KD according to the American Heart Association.²

Categorical variables were expressed in absolute numbers and percentage. Continuous variables were described as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) 25–75, based on their distribution. The χ^2 test, the Wilcoxon test, and Student's t test were used depending on variables analyzed.

The study was approved by the Ethics Committee for Research Protocols of our site (no. 5258).

RESULTS

Seventy-two patients were selected; 9 were excluded due to missing data or different

TABLE 1. Clinical characteristics of patients with Kawasaki disease (n = 63)

Age, years, median (IQR 25–75)	2.6	(1.3–3.6)
Males, n (%)	37	(58.7)
Days of fever at the time of diagnosis, median (IQR 25–75)	5.5	(5–8)
Mucosal involvement, n (%)	36	(57)
Conjunctivitis, n (%)	31	(49)
Rash, n (%)	36	(57)
Involvement of hands and feet, n (%)	19	(30)
Lymphadenopathy, n (%)	18	(28)

IQR: interquartile range; n: number.

diagnosis. A total of 63 patients diagnosed with KD were included.

There was no patient of Asian ethnicity; 58% of patients were males; patients' median age was 2.6 years (IQR: 1.3–3.6). The median duration of fever at the time of diagnosis was 5.5 days (IQR: 5–8).

The clinical characteristics at the time of diagnosis are shown in *Table 1*. *Table 2* describes laboratory parameters at the time of diagnosis, at 1 week, and at 1 month.

Incomplete KD was observed in 33% (17/52),

with a median duration of fever at the time of diagnosis of 7.5 days (IQR: 5–10).

Coronary involvement was present in 20% of patients (11/55) for whom data on cardiac assessment was available.

Coronary involvement was observed in 11% of patients (4/35) with complete KD and in 35% of patients (6/17) with incomplete KD.

Age was not significantly associated with incomplete KD or coronary involvement.

The incomplete form of KD occurred in 6/10 patients with coronary involvement versus

TABLE 2. Laboratory characteristics of patients with Kawasaki disease

	Before treatment n = 53	7 days after treatment n = 40	30 days after treatment n = 30
ESR mm, median (IQR)	66 (31.5–77.5)	58 (43–83)	16 (10.5–24)
CRP mg/dL, median (IQR)	73.3 (24.4–142.6)	8 (3.2–27.7)	0.35 (0.2–1)
Leukocytes cells/mm ³ , mean (SD)	14 937 (6191)	10 690 (6559)	9195 (2528)
Hematocrit %, mean (SD)	31.9 (3.1)	31.9 (3.7)	34.5 (2.8)
Hemoglobin g/dL, mean (SD)	10.9 (1)	11 (1.3)	11.9 (1.1)
Platelets cells/mm ³ , mean (SD)	351 800 (152 263)	619 950 (182 155)	356 600 (106 780)

ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; SD: standard deviation; IQR: interquartile range.

11/39 patients without coronary involvement (p 0.06). The highest CRP levels, both in patients with and without coronary involvement, were observed in those who did not respond to the initial treatment.

In these patients, the median CRP at diagnosis was 215.6 mg/dL versus 71.8 mg/dL compared to those who responded to a single gamma globulin dose (p < 0.05); leukocyte levels

were 19 938/mm³ versus 14 015/mm³ (p < 0.01), respectively. No statistically significant differences were observed in other laboratory data (*Table 3*).

Cardiac follow-up was provided in our facility to 50% of patients (32/63). The median duration of follow-up was 3.6 years (IQR: 1.7–7.5) and of time to resolution of coronary involvement, 2 months (IQR: 1.2–4.4). *Table 4* describes the course of patients' with coronary involvement.

TABLE 3. Clinical and laboratory characteristics of patients with Kawasaki disease based on coronary involvement

	Without coronary involvement n = 44	With coronary involvement n = 11	p-value
Males, n (%)	25 (56.8)	7 (63.6)	NS*
Age years old, median (IQR)	2.5 (1.5–3.5)	3 (1.9–3.7)	NS**
Days of fever at the time of diagnosis, median (IQR)	5 (5–8)	6 (5–9)	NS**
Maximum erythrocyte sedimentation rate mm, median (IQR)	66 (44–81)	31 (19–58.5)	NS**
Maximum C-reactive protein mg/dL, median (IQR)	73.8 (34.4–142.6)	24.4 (15.3–77.4)	NS**
Maximum leukocytes cells/mm ³ , mean (SD)	14 210 (6768)	13 430 (4147)	NS***
Minimum hematocrit %, mean (SD)	32.6 (2.5)	31.5 (4.5)	NS***
Minimum hemoglobin g/dL, mean (SD)	10.9 (0.9)	10.6 (1.6)	NS***
Maximum platelets cells/mm ³ , mean (SD)	348 350 (131 245)	337 000 (225 167)	NS***

* χ^2 test.

**Wilcoxon test.

***Student's t test.

SD: standard deviation; IQR: interquartile range.

All patients received initial treatment with gamma globulin (2 g/kg) and anti-inflammatory doses of aspirin. Ten patients were considered non-responders because they had persistent fever and received a second dose of gamma globulin. Three of these patients had coronary involvement: 2 received intravenous glucocorticoids, and 1 also received infliximab.

DISCUSSION

There are few studies in Argentina that describe the clinical characteristics and course of patients with KD. In our study, the median

age at diagnosis was 2.6 years, similar to that described in a multicenter study of 625 patients conducted in Spain, where the median age was 2.8 years.¹⁴ The male/female ratio was 1.4/1, similar to the 1.3/1 ratio observed in Japan.³ The median duration of fever at the time of diagnosis was 5.5 days, so it can be inferred that treatment was administered in a timely manner.

The diagnosis of incomplete KD is a challenge due to the lack of defined criteria. KD may be suspected in children with fever for 5 days or more and 2 or 3 compatible clinical criteria or in children with fever for 7 days or more without

TABLE 4. Clinical course of patients with coronary involvement

Diagnosis	n	Clinical course
Coronary ectasia	7	6 resolved 1 no data
Coronary artery aneurysm	3	1 persistent aneurysm 1 resolved 1 no data
Dilated cardiomyopathy and giant coronary artery aneurysms in right and left coronary arteries	1	1 in heart transplant waiting list*

*The diagnosis of Kawasaki disease in this patient was delayed and retrospective.

other explanation and in children with compatible laboratory or echocardiographic findings. In our study, 33% of patients had incomplete KD, which is similar to that observed in Spain (29.5%) and in our country (25% and 38%).¹²⁻¹⁴ However, in Japan, the incomplete form of KD is reported in only 19% of cases.³

Coronary involvement was observed in 20% of patients. Although this value is similar to the series without treatment, it is possible that some of the patients may have been referred after a longer course than that mentioned, that our hospital receives patients referred from other centers for cardiac follow-up due to coronary involvement, and that the pediatric cardiologists working here have a high level of training in the diagnosis of coronary artery alterations.

Manifestations included coronary ectasia, coronary artery aneurysm, and giant coronary artery aneurysm. In Spain, 23% of patients had coronary artery lesions, similar to what has been reported in our study.¹⁴ Conversely, in Japan, 4.2–8.5% of patients with KD had coronary lesions; however, it is difficult to compare this

population with that of Western countries given the high prevalence and suspicion rate of KD in that country.³

Although many publications have described the risk factors for coronary involvement, published studies have shown varying results. In this study, slightly more than half of the patients who developed coronary involvement had incomplete KD, a risk factor described in the bibliography about coronary artery involvement.^{9,15} In addition, although no differences were observed when assessing the risk factors associated with coronary involvement, we believe that this could be due to the limited number of patients.

Since the frequency of KD is very low in the West, most published studies, such as this one, have an observational and retrospective nature. We believe that this is the main limitation of this study, in addition to the fact that it was carried out in a single site and that data were collected from the electronic medical records.

Although this study has limitations, it provides information on the clinical characteristics, course, and coronary involvement of patients with KD in Argentina.

CONCLUSIONS

Incomplete KD was observed in 33% of patients, and coronary involvement was observed in 20%. There was a trend to a higher risk for coronary artery damage in the incomplete form of KD. ■

Supplementary material available at:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2364_RC_Geli_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: An Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2020; 22(10):75.
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(17):e927-99.
3. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013–2014. *Pediatr Int*. 2018; 60(6):581-7.
4. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012; 22(2):79-85.
5. Urrutia L, Roccatagliata G, Pierini A. Enfermedad de Kawasaki. In: Paganini H. *Infectología Pediátrica*. Buenos Aires: Interamericana; 2007. Pages 285-92.
6. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986; 315(6):341-7.
7. Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology, Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatr Int*. 2014; 56(2):135-58.
8. Lin MT, Sun LC, Wu ET, Wang JK, et al. Acute and late coronary outcomes in 1073 patients with Kawasaki disease with and without intravenous γ -immunoglobulin therapy. *Arch Dis Child*. 2015; 100(6):542-7.
9. Song D, Yeo Y, Ha K, Jang G, et al. Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age. *Eur J Pediatr*. 2009; 168(11):1315-21.
10. Bai L, Feng T, Yang L, Zhang Y, et al. Retrospective analysis of risk factors associated with Kawasaki disease in China. *Oncotarget*. 2017; 8(33):54357-63.
11. Maric LS, Knezovic I, Papic N, Mise B, et al. Risk factors for coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease: a 10-year experience. *Rheumatol Int*. 2015; 35(6):1053-8.
12. Schroh AM, Melonari PA, Laghezza LB, Domínguez PJ, et al. Daño coronario secundario a enfermedad de Kawasaki. *Rev Argent Cardiol*. 2015; 83(1):8-13.
13. Melonari P, Abate H, Llano López LH, Cutica R, et al. Características clínico-epidemiológicas y predictores de complicaciones coronarias en niños de Argentina con enfermedad de Kawasaki. *Rev Chil Infectol*. 2019; 36(5):636-41.
14. Fernandez-Cooke E, Barrios Tascón A, Sánchez-Manubens J, Antón J, et al. Epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in Spain over 5 years and risk factors for aneurysm development. (2011-2016): KAWA-RACE study group. *PLoS One*. 2019; 14(5):e0215665.
15. Shi H, Qiu H, Jin Z, Li C, et al. Coronary artery lesion risk and mediating mechanism in children with complete and incomplete Kawasaki disease. *J Invest Med*. 2019; 67(6):950-6.



Meningitis por *Aeromonas* complejo *hydrophila* productora de carbapenemasa: a propósito de un caso

Carolina Vanzo^a , Shirley Gareis^a , Andrés Gomila^a , Sebastián Caliva^b , Marisa Paredes^b ,
Analía Garnero^a

RESUMEN

Se describe una presentación clínica inusual de infección por *Aeromonas* complejo *hydrophila* y se destaca la importancia del correcto diagnóstico microbiológico para adecuar el tratamiento. Paciente de 6 años consultó por fiebre y drenaje de líquido serohemático de herida quirúrgica por antecedente de craneotomía con duroplastia la semana previa. Laboratorio con parámetros normales y tomografía computada sin cambios relevantes. Punción lumbar: leucocitos 91/mm³, proteínas 89 mg/dl, glucosa 36 mg/dl. Comenzó tratamiento con vancomicina y ceftazidima. Cultivo de líquido cefalorraquídeo: bacilo gramnegativo, oxidasa positivo, fermentador de glucosa. Se rotó a meropenem. A las 72 horas, se informó, por método difusión y Vitek2, *Aeromonas* complejo *hydrophila*: sensible a trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacina, cefotaxima y meropenem. Se realizó método Blue Carba para detección de carbapenemasas con resultado positivo. Se rotó a trimetoprima-sulfametoxazol. Completó 21 días de tratamiento con evolución clínica favorable.

Palabras clave: *Aeromonas*, meningitis, carbapenemasa, betalactamasa.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02448>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02448.eng>

Cómo citar: Vanzo C, Gareis S, Gomila A, Caliva S, et al. Meningitis por *Aeromonas* complejo *hydrophila* productora de carbapenemasa: a propósito de un caso. Arch Argent Pediatr 2023;121(1):e202102448.

^a División de Infectología, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina; ^b Sección de Microbiología, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

Correspondencia para Carolina Vanzo: carovanzo@yahoo.com.ar

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 24-9-2021

Aceptado: 11-3-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El género *Aeromonas* spp., está ampliamente distribuido en entornos acuáticos. Causa un amplio espectro de enfermedades. La diarrea es la manifestación más frecuente. También se ha asociado con una variedad de presentaciones extraintestinales, como infección de herida después de una lesión acuática traumática, infecciones oculares, osteomielitis, infecciones respiratorias después de “casi ahogamiento”, endocarditis y sepsis. Existen pocos casos descriptos en la literatura de infecciones en el sistema nervioso central (SNC).¹⁻⁹

El tratamiento de estas infecciones constituye un desafío debido a la capacidad que tienen las *Aeromonas* para producir múltiples betalactamasas. Los estudios clínicos han demostrado diferencias en la sensibilidad a los antimicrobianos entre las especies, lo cual resalta la importancia de la identificación de las especies y de las adecuadas pruebas de susceptibilidad.

El objetivo de este trabajo es describir una presentación clínica inusual y grave de infección por *Aeromonas* complejo *hydrophila*, y destacar la importancia del correcto diagnóstico microbiológico para adecuar el tratamiento antibiótico.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 6 años, que se presenta a la consulta 7 días después de una craneotomía con duroplastia debido a malformación de Chiari. Asistió al servicio de Emergentología por fiebre y secreción de herida quirúrgica de 24 horas de evolución. Al ingreso se objetivó herida quirúrgica con drenaje espontáneo de líquido serohemático. Se solicitó laboratorio: glóbulos blancos: 9230/mm³ (Ns 54; Eo 3; Linf 34; Mon 9), hemoglobina: 13,1 g/dl, plaquetas: 507 000/mm³, proteína C reactiva: 1,8 mg/l, eritrosedimentación: 27 mm/h, glucemia 95 mg/dl. Tomografía computada de cráneo: sin cambios relevantes. Punción lumbar: líquido turbio, leucocitos 91/mm³, proteínas 89 mg/dl, glucosa 36 mg/dl. Se indicó tratamiento empírico: vancomicina y ceftazidima. A las 48 horas, se informó desarrollo de bacilo gramnegativo (BGN), oxidasa-positivo, fermentador de glucosa en líquido cefalorraquídeo (LCR). Los hemocultivos fueron negativos. Se rotó esquema antibiótico a meropenem. A las 72 horas se identificó por Vitek-2 y pruebas de tipificación convencionales como *Aeromonas* complejo *hydrophila* sensible a trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX),

ciprofloxacina, cefotaxima y meropenem. Además, se pudo evidenciar por métodos colorimétricos (Blue Carba) y fenotípicos la presencia de carbapenemasa propia de género y especie, por lo que se suspendió meropenem y se rotó a TMP/SMX. Se realizó punción lumbar de control, que fue negativa. Completó 21 días de tratamiento con evolución clínica favorable sin secuelas.

DISCUSIÓN

Las especies del género *Aeromonas* se han aislado de una variedad de ambientes acuáticos. La infección más frecuente es digestiva, con cuadros de gastroenteritis. A pesar del aumento de informes de infecciones extraintestinales, la meningitis es una entidad clínica poco común.¹⁻⁹

Puede afectar a todos los grupos de edad, puede ser adquirida en la comunidad u hospitalaria, y la mayoría de los pacientes tienen condiciones que predisponen a la infección. En la primera revisión de casos de meningitis realizada por Parras *et al.*,⁵ la mayoría fueron adquiridas en la comunidad y presentaron bacteriemia; los principales afectados fueron pacientes neonatos o niños con antecedente de enfermedad hematológica.

Posteriormente se comunicaron nuevos casos de pacientes sin antecedentes de inmunosupresión, discrasia sanguínea o bacteriemia. La revisión de la literatura muestra diferentes mecanismos de acceso al SNC y un aumento progresivo de casos en individuos inmunocompetentes, como nuestra paciente, que solo presentaba el antecedente de un procedimiento quirúrgico que predispuso a la infección.

Casos de meningitis causados por esta bacteria han sido asociados a terapia con sanguijuelas para la reducción de edema en un colgajo de piel,² craneotomía quirúrgica⁸ y fractura craneal traumática.⁹ Estos dos últimos se describieron en tres pacientes adultos asociados a una solución de continuidad como puerta de entrada de la bacteria al SNC. Uno fue secundario a una craneotomía por un hematoma subdural traumático; se atribuyó al acto quirúrgico y se aisló *Aeromonas hydrophila* en el LCR.⁸ El otro paciente presentó una fractura craneal con cefalohematoma con aislamiento de *Aeromonas sobria* en LCR.⁹ Pampín *et al.*,³ describieron un paciente con meningitis por *Aeromonas hydrophila* debido a una fístula de LCR secundaria a la fractura de huesos de la

base del cráneo con exposición directa al agua estancada de un charco.

Hay pocos casos descriptos en pediatría. Kali *et al.*,⁶ describieron siete casos. Con la excepción de un caso de meningitis asociada con la infección de la derivación ventrículo-peritoneal después de una cirugía de mielomeningocele, los casos restantes informaron el aislamiento de especies de *Aeromonas* tanto del LCR como de sangre. Se relacionaron con anemia de células falciformes, betatalasemia y hemoglobina E. La meningitis posquirúrgica resultó de la entrada del patógeno del medioambiente durante la cirugía. También se ha documentado el rol del agua como fuente de infección, como en el caso descrito de meningitis de Kumar *et al.*,⁴ en un lactante alimentado con fórmula suplementaria sin medidas de higiene adecuadas.

Similar a otras publicaciones,^{5,6} la fuente de infección no está comprobada como en nuestro caso. Se presume que nuestra paciente presentó una fístula de LCR posquirúrgica con probable exposición al agua de grifo no potabilizada según el interrogatorio de la familia. También es posible que la infección haya sido asociada al cuidado de la salud, teniendo en cuenta el antecedente cercano de la internación y la cirugía. Sin embargo, no se pudieron realizar cultivos de vigilancia de fuentes de agua domiciliarias ni del ámbito hospitalario para confirmarlo.

Las *Aeromonas* son bacilos gramnegativos oxidasa positivos, móviles, fermentadores de glucosa y anaeróbicos facultativos. El rol del laboratorio de microbiología es fundamental en el manejo de la infección. El informe inicial sobre el desarrollo de bacilos gramnegativos fermentadores de glucosa y oxidasa positivos aleja la posibilidad de que se trate de enterobacterias que son oxidasa-negativas e implica también la distinción de otros géneros oxidasa positivos como *Vibrio* y *Plesiomonas* con pruebas simples como la susceptibilidad al O/129, la tolerancia a diversas concentraciones de caldo de NaCl y la capacidad de fermentar inositol.

El tratamiento es un desafío. La mayoría de las cepas de *Aeromonas* son resistentes a penicilina, ampicilina, carbenicilina y ticarcilina, y sensibles a TMP-SMX, fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos, carbapenémicos y tetraciclina.¹⁰ Los estudios de susceptibilidad deben guiarse por la norma CLSI M45-A2 de 2010. La resistencia a carbapenemes se debe principalmente a la presencia de CphA (*carbapenem hydrolysing Aeromonas*) que es

una metalobetalactamasa (MBL) cromosómica inducible que se encuentra en algunas especies de *Aeromonas*. Esta carbapenemasa no siempre puede evidenciarse en el antibiograma de rutina y puede conducir a fallas en el tratamiento. En el caso descrito, se obtuvo inicialmente un resultado falso de susceptibilidad a carbapenémicos. El aislamiento fue sensible a carbapenemes por método de difusión y Vitek2, pero, cuando se realizó el método colorimétrico Blue Carba, se informó la presencia de carbapenemasa, la cual fue inhibida por el ácido etilendiaminotetracético (EDTA). No se realizó la investigación genotípica para confirmar el tipo de MBL. Algunos sistemas automatizados, como BioMerieux Vitek, Inc., pueden no ser fiables para la detección de resistencia a los betalactámicos. Por lo tanto, se recomienda tipificar a nivel de especie o complejo, e informar como resistencia natural a carbapenemes en especies que poseen CphA. También se puede investigar de manera complementaria la presencia de esta carbapenemasa por algún método fenotípico con alta sensibilidad, como Blue Carba test o Carba NP-Direct.^{11,12} Además, se han detectado otras dos MBL, VIM e IMP, en cepas de *Aeromonas hydrophila* y *Aeromonas caviae*, codificadas en un integrón y un plásmido, respectivamente.^{13,14}

La terapia empírica inicial con una fluoroquinolona, cefalosporina de tercera generación o TMP-SMX proporcionaría una cobertura antimicrobiana razonable. Debido al patrón variable de resistencia, algunos autores proponen un tratamiento empírico combinado ante una infección grave. Las guías de la Infectious Diseases Society of America sugieren una combinación de doxiciclina más ciprofloxacina o ceftriaxona para el tratamiento de las infecciones cutáneas necrotizantes graves causadas por *Aeromonas* spp.¹⁵ Parras *et al.*,⁵ y Kali *et al.*,⁶ describieron niños con meningitis con una respuesta favorable al tratamiento con una cefalosporina de tercera generación o carbapenem combinando o no con aminoglucósidos. Sin embargo, no hay datos concluyentes que indiquen que esta terapia de combinación ofrezca un beneficio sobre la monoterapia. Posteriormente, el régimen de antibióticos se adecuará según el antibiograma.

En conclusión, ante una infección grave e inusual por *Aeromonas* complejo *hydrophila*, destacamos la importancia de la correcta identificación a nivel de especie o complejo, y la detección de su MBL cromosómica por métodos

fenotípicos complementarios más allá de los valores de susceptibilidad a los carbapenemes evidenciados en el antibiograma de rutina. En vista de su patrón de resistencia distintivo, es necesario utilizar los antibióticos con prudencia en la terapia tanto empírica como dirigida. ■

REFERENCIAS

1. Kelly KA, Koehler JM, Ashdown LR. Spectrum of extraintestinal disease due to *Aeromonas* species in tropical Queensland, Australia. *Clin Infect Dis*. 1993; 16(4):574-9.
2. Ouderkirk JP, Bekhor D, Turett GS, Murali R. *Aeromonas* meningitis complicating medicinal leech therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(4):e36-7.
3. Pampín F, Bou G, Galeiras R, Freire D, et al. *Aeromonas* y meningitis: una presentación infrecuente. *Neurocirugía*. 2012; 23(5):200-2.
4. Kumar MR, Venkatesh VN, Sudhindra KS. *Aeromonas* species isolated from a case of meningitis. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014; 57(3):521-2.
5. Parras F, Diaz MD, Reina J, Moreno S, et al. Meningitis Due to *Aeromonas* Species: Case Report and Review. *Clin Infect Dis*. 1993; 17(6):1058-60.
6. Kali A, Kalaivani R, Charles PMV, Seetha KS. *Aeromonas hydrophila* meningitis and fulminant sepsis in preterm newborn: A case report and review of literature. *Indian J Med Microbiol*. 2016; 34(4): 544-7.
7. Seetha KS, José BT, Jasthi A. Meningitis due to *Aeromonas hydrophila*. *Indian J Med Microbiol*. 2004; 22(3):191-2.
8. Qadri SM, Gordon LP, Wende RD, Williams RP. Meningitis due to *Aeromonas hydrophila*. *J Clin Microbiol*. 1976; 3(2):102-4.
9. Sarasqueta R, García-Irure JJ, Ortega M, Dorronsoro I. Meningitis por *Aeromonas sobria* tras traumatismo craneoencefálico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998; 16(10):491-2.
10. Aravena-Román M, Inglis TJ, Henderson B, Riley TV, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Aeromonas* strains isolated from clinical and environmental sources to 26 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(2):1110-2.
11. Sinclair HA, Heney C, Sidjabat HE, George N, et al. Genotypic and phenotypic identification of *Aeromonas* species and CphA-mediated carbapenem resistance in Queensland, Australia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016; 85(1):98-101.
12. Schadow KH, Giger DK, Sanders CC. Failure of the Vitek AutoMicrobic system to detect beta-lactam resistance in *Aeromonas* species. *Am J Clin Pathol*. 1993; 100(3):308-10.
13. Libisch B, Giske CG, Kovács B, Tóth T, Füzi M. Identification of the first VIM metallo-beta-lactamase-producing multiresistant *Aeromonas hydrophila* strain. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(5):1878-80.
14. Neuwirth C, Siebor E, Robin F, Bonnet R. First occurrence of an IMP metallo-beta-lactamase in *Aeromonas* sp.: IMP-19 in an isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(12):4486-8.
15. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(2):e10-52.



Meningitis due to carbapenemase-producing *Aeromonas hydrophila*: a case report

Carolina Vanzo^a , Shirley Gareis^a , Andrés Gomila^a , Sebastián Caliva^b , Marisa Paredes^b ,
Analía Garnero^a

ABSTRACT

Here we describe an unusual clinical presentation of infection due to *Aeromonas hydrophila* and underline the importance of a correct microbiological diagnosis for an adequate treatment. A 6-year-old patient with a history of craniotomy with duraplasty the week before consulted for fever and drainage of serosanguineous fluid from the surgical wound. The laboratory parameters were normal and the computed tomography scan showed no relevant changes. Lumbar puncture: leukocytes: 91/mm³; proteins: 89 mg/dL; glucose: 36 mg/dL. Treatment with vancomycin and ceftazidime was started. Cerebrospinal fluid culture: oxidase-positive, glucose-fermenting Gram-negative bacillus. Treatment was changed to meropenem. At 72 hours, using a diffusion method and Vitek 2, it was reported as *Aeromonas hydrophila* sensitive to trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin, cefotaxime, and meropenem. The Blue-Carba method was performed to detect carbapenemases; the result was positive. Treatment was changed to trimethoprim-sulfamethoxazole. The patient completed 21 days of treatment with a favorable clinical course.

Key words: *Aeromonas*, *meningitis*, *carbapenemase*, *beta-lactamase*.

doi : <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02448.eng>

To cite: Vanzo C, Gareis S, Gomila A, Caliva S, et al. Meningitis due to carbapenemase-producing *Aeromonas hydrophila*: a case report. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202102448.

^a Division of Infectious Diseases, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina; ^b Division of Microbiology, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

Correspondence to Carolina Vanzo: carovanzo@yahoo.com.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-24-2021

Accepted: 3-11-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

The *Aeromonas* spp. genus is widely distributed in aquatic environments. It causes a broad range of diseases. Diarrhea is the most common symptom. It has also been associated with a variety of extraintestinal manifestations, including wound infection after traumatic aquatic injury, eye infections, osteomyelitis, respiratory infections after near-drowning, endocarditis, and sepsis. Few cases of central nervous system (CNS) infections have been described in the bibliography.¹⁻⁹

The management of these infections is challenging because of the ability of *Aeromonas* to produce multiple beta-lactamases. Clinical studies have demonstrated differences in antimicrobial susceptibility among species, highlighting the importance of species identification and appropriate susceptibility testing.

The objective of this article is to describe an unusual and severe clinical presentation of infection due to *Aeromonas hydrophila* and to underline the importance of a correct microbiological diagnosis for an adequate antibiotic therapy.

CASE REPORT

This was a 6-year-old female patient seeking care 7 days after a craniotomy with duraplasty due to Chiari malformation. She attended the Emergency Department due to fever and drainage from the surgical wound for the past 24 hours. Upon admission, the surgical wound showed spontaneous drainage of serosanguineous fluid. The lab tests results were leukocytes: 9230/mm³ (neutrophils: 54, eosinophils: 3, lymphocytes: 34, monocytes: 9); hemoglobin: 13.1 g/dL; platelets: 507 000/mm³; C-reactive protein: 1.8 mg/L; erythrocyte sedimentation rate: 27 mm/h; blood glucose: 95 mg/dL. The computed tomography scan of the brain showed no relevant changes. The lumbar puncture results showed cloudy fluid; leukocytes: 91/mm³; proteins: 89 mg/dL; glucose: 36 mg/dL. An empiric antibiotic therapy with vancomycin and ceftazidime was indicated. At 48 hours, the development of an oxidase-positive, glucose-fermenting Gram-negative bacillus (GNB) in cerebrospinal fluid (CSF) was reported. Blood cultures were negative. The antibiotic therapy was changed to meropenem. At 72 hours, using the Vitek 2 system and conventional typing tests, it was identified as *Aeromonas hydrophila* sensitive to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX), ciprofloxacin, cefotaxime, and meropenem. In

addition, colorimetric (Blue-Carba) and phenotypic methods showed the presence of carbapenemase specific to the genus and species, so meropenem was discontinued and treatment was changed to TMP/SMX. A control lumbar puncture was performed with negative results. The patient completed 21 days of treatment with a favorable clinical course and no sequelae.

DISCUSSION

The species of the genus *Aeromonas* have been isolated from a variety of aquatic environments. The most frequent infections are gastrointestinal, with manifestations of gastroenteritis. Despite increased reports of extraintestinal infections, meningitis is an uncommon clinical entity.¹⁻⁹

Meningitis can affect all age groups, it can be community- or hospital-acquired, and most patients have conditions predisposing to infection. In the first review of meningitis cases conducted by Parras et al.,⁵ most corresponded to community-acquired cases with bacteremia; newborn infants or children with a history of hematological disease were the most affected groups.

Subsequently, new cases were reported in patients with no history of immunosuppression, blood dyscrasia or bacteremia. A review of the bibliography showed different mechanisms of entry to the CNS and a progressive increase of cases in immunocompetent individuals, such as our patient, who only had a history of a surgery that predisposed her to infection.

Cases of meningitis caused by *Aeromonas* have been associated with leech therapy for the reduction of edema in a skin flap,² surgical craniotomy,⁸ and traumatic skull fracture.⁹ The latter 2 were described in 3 adult patients in association with a solution of continuity as a gateway for the bacteria to enter the CNS. One case was secondary to a craniotomy for a traumatic subdural hematoma; it was attributed to the surgical procedure, and *Aeromonas hydrophila* was isolated in the CSF.⁸ The other case had a cranial fracture with cephalohematoma, and *Aeromonas sobria* was isolated in the CSF.⁹ Pampín et al.,³ described a patient with meningitis due to *Aeromonas hydrophila* in relation to a CSF fistula secondary to basilar skull fracture with direct exposure to standing water from a puddle.

Few cases have been described in pediatrics. Kali et al.,⁶ described 7 cases. With the exception of a case of meningitis associated with ventriculoperitoneal shunt infection after

a myelomeningocele surgery, in the remaining cases, *Aeromonas* species were isolated in both CSF and blood. They were associated with sickle cell anemia, beta thalassemia, and hemoglobin E. Post-operative meningitis resulted from environmental pathogen entry during surgery. The role of water as a source of infection has also been documented, as in the case of meningitis described by Kumar et al.,⁴ in an infant fed with supplemental formula without adequate hygiene measures.

Similar to what has been reported in other publications,^{5,6} the source of infection in our patient has not been demonstrated. It is assumed that our patient developed a post-operative CSF fistula due to probable exposure to untreated tap water as per the family's account during history taking. It is also possible that the infection was associated with health care, considering the close history of hospitalization and surgery. However, surveillance cultures could not be performed from home water sources or the hospital setting to confirm this.

Aeromonas are oxidase-positive, motile, glucose-fermenting, facultative, anaerobic Gram-negative bacilli. The role of the microbiology laboratory is critical in the management of infection. The initial report of the development of oxidase-positive, glucose-fermenting Gram-negative bacilli rules out the presence of enterobacteria, which are oxidase-negative, and also implies distinguishing other oxidase-positive genera, such as *Vibrio* and *Plesiomonas*, with simple tests such as susceptibility to O/129, tolerance to various levels of NaCl broth, and ability to ferment inositol.

Treatment is challenging. Most *Aeromonas* strains are resistant to penicillin, ampicillin, carbenicillin, and ticarcillin, and sensitive to TMP-SMX, fluoroquinolones, third-generation cephalosporins, aminoglycosides, carbapenems, and tetracyclines.¹⁰ Susceptibility studies should be guided by the CLSI M45-A2 standard of 2010. Resistance to carbapenems is mainly due to the presence of carbapenem-hydrolyzing *Aeromonas* (CphA), which is an inducible chromosomal metallo-beta-lactamase (MBL) found in some *Aeromonas* species. This carbapenemase cannot always be evidenced in routine antibiograms and can lead to treatment failures. In the case described here, the initial report was a false result of susceptibility to carbapenems. The isolate was sensitive to carbapenems according to the diffusion method

and the Vitek 2 system, but, when the Blue-Carba colorimetric method was performed, the presence of carbapenemase was reported, which was inhibited by ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). The genotypic investigation to confirm the type of MBL was not done. Some automated systems, such as those by BioMerieux Vitek, Inc., may not be reliable for the detection of beta-lactam resistance. Therefore, it is recommended to type at the species or complex level, and report as natural carbapenem resistance in species with CphA. The presence of this carbapenemase may also be studied in a complementary manner by a highly-sensitive phenotypic method, such as Blue-Carba test or Carba NP-Direct.^{11,12} In addition, two other MBLs, VIM and IMP, have been detected in strains of *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas caviae*, encoded in an integron and a plasmid, respectively.^{13,14}

An initial empiric therapy with a fluoroquinolone, third-generation cephalosporin or TMP-SMX would provide reasonable antimicrobial coverage. Given the variable pattern of resistance, some authors propose an empiric combination therapy in the face of severe infection. The guidelines by the Infectious Diseases Society of America suggest a combination of doxycycline plus ciprofloxacin or ceftriaxone for the treatment of severe necrotizing skin infections caused by *Aeromonas* spp.¹⁵ Parras et al.⁵ and Kali et al.⁶ described children with meningitis with a favorable response to treatment with a third-generation cephalosporin or carbapenem in combination or not with aminoglycosides. However, there are no conclusive data to indicate that this combination therapy is more beneficial than monotherapy. Subsequently, the antibiotic regimen will be adjusted according to the antibiogram.

To conclude, when faced with a severe and unusual infection due to *Aeromonas hydrophila*, we emphasize the importance of a correct species or complex identification and the detection of its chromosomal MBL by complementary phenotypic methods beyond the carbapenem susceptibility values observed in the routine antibiograms. In view of their distinctive resistance pattern, antibiotic therapy, either empiric or targeted, should be used with caution. ■

REFERENCES

1. Kelly KA, Koehler JM, Ashdown LR. Spectrum of extraintestinal disease due to *Aeromonas* species in tropical Queensland, Australia. *Clin Infect Dis*. 1993; 16(4):574-9.
2. Ouderkirk JP, Bekhor D, Turett GS, Murali R. *Aeromonas*

- meningitis complicating medicinal leech therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(4):e36-7.
3. Pampín F, Bou G, Galeiras R, Freire D, et al. *Aeromonas* y meningitis: una presentación infrecuente. *Neurocirugia*. 2012; 23(5):200-2.
 4. Kumar MR, Venkatesh VN, Sudhindra KS. *Aeromonas* species isolated from a case of meningitis. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014; 57(3):521-2.
 5. Parras F, Diaz MD, Reina J, Moreno S, et al. Meningitis Due to *Aeromonas* Species: Case Report and Review. *Clin Infect Dis*. 1993; 17(6):1058-60.
 6. Kali A, Kalaivani R, Charles PMV, Seetha KS. *Aeromonas hydrophila* meningitis and fulminant sepsis in preterm newborn: A case report and review of literature. *Indian J Med Microbiol*. 2016; 34(4): 544-7.
 7. Seetha KS, José BT, Jasthi A. Meningitis due to *Aeromonas hydrophila*. *Indian J Med Microbiol*. 2004; 22(3):191-2.
 8. Qadri SM, Gordon LP, Wende RD, Williams RP. Meningitis due to *Aeromonas hydrophila*. *J Clin Microbiol*. 1976; 3(2):102-4.
 9. Sarasqueta R, García-Irure JJ, Ortega M, Dorronsoro I. Meningitis por *Aeromonas sobria* tras traumatismo craneoencefálico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998; 16(10):491-2.
 10. Aravena-Román M, Inglis TJ, Henderson B, Riley TV, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Aeromonas* strains isolated from clinical and environmental sources to 26 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(2):1110-2.
 11. Sinclair HA, Heney C, Sidjabat HE, George N, et al. Genotypic and phenotypic identification of *Aeromonas* species and CphA-mediated carbapenem resistance in Queensland, Australia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016; 85(1):98-101.
 12. Schadow KH, Giger DK, Sanders CC. Failure of the Vitek AutoMicrobic system to detect beta-lactam resistance in *Aeromonas* species. *Am J Clin Pathol*. 1993; 100(3):308-10.
 13. Libisch B, Giske CG, Kovács B, Tóth T, Füzi M. Identification of the first VIM metallo-beta-lactamase-producing multiresistant *Aeromonas hydrophila* strain. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(5):1878-80.
 14. Neuwirth C, Siebor E, Robin F, Bonnet R. First occurrence of an IMP metallo-beta-lactamase in *Aeromonas caviae*: IMP-19 in an isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(12):4486-8.
 15. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(2):e10-52.



Mutación *DGAT1* en dos hermanas con falla de medro: reporte de caso

M. Agustina Valentini^a , Valeria A. Fedrizzi^a, Andrea G. Krochik^b , Silvina Abbate^c ,
Mariela Ferrari^a , Mónica B. Contreras^d , Soraya El Kik^a , María B. Araujo^b , María G. Obregón^c

RESUMEN

Las diarreas y enteropatías congénitas (CODE por su sigla en inglés) son un grupo de trastornos monogénicos que se han descrito en los últimos años. Dentro de las CODE, la mutación del gen de la diacilglicerol o-aciltransferasa 1 (*DGAT1*) es un trastorno enzimático poco común asociado con diarrea crónica grave de aparición temprana.

El objetivo es presentar a dos hermanas que consultaron por diarrea crónica, retraso en el crecimiento, vómitos e hipoalbuminemia en la primera infancia. En ambas pacientes se encontró un compuesto heterocigoto de la mutación del *DGAT1*. Esta mutación se describió previamente en la población asiática; sin embargo, estas son las dos primeras pacientes en tener esta mutación en la población latinoamericana. Estos dos casos pueden ampliar nuestro conocimiento sobre las diarreas congénitas en general y las características clínicas de los pacientes con mutaciones en *DGAT1* en particular.

Palabras clave: *mutación, diacilglicerol o-aciltransferasa/genética, diarrea/congénita, desnutrición, insuficiencia de crecimiento.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02606>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02606.eng>

Cómo citar: Valentini MA, Fedrizzi VA, Krochik AG, Abbate S, et al. Mutación *DGAT1* en dos hermanas con falla de medro: reporte de caso. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202606.

^a Cuidados Intermedios y Moderados; ^b Servicio de Nutrición; ^c Servicio de Genética; ^d Servicio de Gastroenterología; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para M. Agustina Valentini: agusvalen@hotmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 16-2-2022

Aceptado: 9-5-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La diarrea es uno de los principales motivos de consulta en pediatría. En los últimos años, con el surgimiento de la secuenciación genómica, se ha identificado un nuevo grupo de diarreas crónicas: las diarreas y enteropatías congénitas (CODE por su sigla en inglés).¹ Estas se clasifican en cinco grupos (*Tabla 1*).¹ En el grupo dos, podemos encontrar una enzima llamada diacilglicerol o-aciltransferasa 1 (DGAT1). La mutación del gen *DGAT1* produce diarrea crónica grave, que se desarrolla principalmente en el período neonatal o en los dos meses posteriores al nacimiento.²

Este trabajo tiene como objetivo presentar a dos hermanas que consultaron por diarrea crónica y retraso del crecimiento, en quienes se diagnosticó una mutación en el gen que codifica DGAT1. Estas dos pacientes son las primeras encontradas con esta mutación en Latinoamérica.

CASO CLÍNICO 1

Niña recién nacida de término (RNT) de 38 semanas, con peso de nacimiento de 3410 g, talla de 50 cm, que consultó a los cuatro meses de vida por retraso en el crecimiento. No presentaba vómitos, pero, a pesar de que solo tenía una deposición al día, las heces eran muy líquidas. Se alimentaba con fórmula de inicio con aporte calórico adecuado, pero no aumentaba de peso. Al examen físico, presentaba desnutrición grave: peso de 4,340 kg (puntaje Z -2,9), talla de 59,5 cm (percentil 3, puntaje Z -2) y perímetro cefálico normal para la edad.

En el laboratorio inicial, presentaba anemia, trombocitosis, hipoalbuminemia e hipogammaglobulinemia.

Los estudios iniciales, que incluyeron ecografía abdominal, ecocardiograma, dos pruebas de sudor y estudio molecular para

TABLA 1. Clasificación de diarreas congénitas y enteropatías (CODE)

Grupo 1. Transporte epitelial de nutrientes y electrolitos	Diarrea congénita de cloruros Diarrea congénita de sodio Malabsorción glucosa-galactosa Diarrea por ácidos biliares Acrodermatitis enteropática
Grupo 2. Enzimas epiteliales y metabolismo	Déficit congénito de lactasa Déficit de sucrosa-isomaltasa Disacaridasa Déficit de trehalasa Déficit de enteroquinasa Déficit de DGAT1 Déficit de PLVAP Abetalipoproteinemia Hipobetalipoproteinemia Enfermedad de retención de quilomicrones Disqueratosis congénita Síndrome de Kabuki
Grupo 3. Tráfico epitelial y de la polaridad	Enfermedad por inclusión microvellositaria Enteropatía congénita en penacho Diarrea sódica congénita Síndrome tricohepatoentérico 1 Síndrome tricohepatoentérico 2 Linfocitosis hemofagocítica familiar Déficit de TTC7A
Grupo 4. Función de las células enteroendocrinas	Anendocrinosis entérica Lisencefalia ligada al X Déficit de proproteína convertasa 1/3 Síndrome de Mitchell-Riley
Grupo 5. Desregulación inmunitaria	IPEX Déficit de ICOS

mutación en el gen regulador transmembrana de la fibrosis quística, no revelaron ningún hallazgo positivo. Las pruebas de materia fecal fueron negativas para virus, bacterias y parásitos; aclaramiento de alfa1-antitripsina aumentado, que sugería una enteropatía perdedora de proteínas.

Se realizó evaluación inmunológica y se evidenció disminución de la inmunoglobulina G con recuento de linfocitos normales (secundaria a la enteropatía perdedora de proteínas).

Debido a los hallazgos previos, se realizó una endoscopia digestiva alta y baja con biopsia, que mostró enteropatía grado II moderada, gastritis crónica inactiva leve y colitis inespecífica con eosinófilos elevados.

Debido a la falta de aumento de peso con fórmula extensamente hidrolizada, con sospecha de colitis eosinofílica, inició tratamiento con metilprednisolona a 2 mg/kg/día. Al no observarse respuesta, se realizó una segunda endoscopia digestiva, sugestiva de enteropatía en penacho congénita. Sin embargo, las pruebas moleculares para el gen *EPCAM* asociado con esta enfermedad no revelaron ninguna mutación.

La paciente recibió alimentación con fórmula extensamente hidrolizada, sin presentar aumento de peso a pesar de la ingesta calórica adecuada, por lo que inició nutrición parenteral. Permaneció internada durante un año con lenta recuperación nutricional y fue dada de alta con internación domiciliar sin un diagnóstico claro.

CASO CLÍNICO 2

Dos años más tarde, consultó su hermana menor con síntomas similares. Era una RNT (38 semanas), con peso de nacimiento de 3200 g y talla de 49 cm. A los dos meses de vida, comenzó con vómitos, diarrea acuosa (una deposición al día) y retraso en el crecimiento. Al examen físico presentaba deshidratación leve y desnutrición grave: peso de ingreso de 3,580 kg (puntaje Z -3,3), talla de 56 cm (percentil 3-10) y perímetro cefálico normal para la edad.

Al igual que su hermana, presentaba anemia, trombocitosis, hipoalbuminemia e hipogammaglobulinemia.

Se realizaron los mismos exámenes complementarios, todos con resultados normales. Se realizó endoscopia digestiva alta y baja con resultados inespecíficos (enteropatía leve, gastritis crónica inactiva y mucosa colónica con edema).

La paciente no mostró aumento de peso a pesar de un aporte calórico adecuado con fórmula

extensamente hidrolizada, la cual recibió desde el inicio de la internación, por lo que se inició nutrición parenteral.

Dado que la paciente presentaba los mismos síntomas que la hermana mayor, se solicitó un panel completo de diarrea congénita. El análisis mostró dos mutaciones heterocigóticas para el gen que codifica la enzima DGAT-1: c.838C>T (p.Arg280*) clasificada como patógena y c.1162C>T (p.His388Tyr) clasificada como probablemente patógena según las normas del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica.

Sobre la base de estos hallazgos, se realizó la secuenciación directa de los exomas 9 y 15 del gen *DGAT1* de ambos padres y de la hermana mayor, con los siguientes resultados:

- Madre: variante c.1162C>T (p.His388Tyr) en estado heterocigoto y ausencia de la variante c.838C>T (p.Arg280*).
- Padre: variante c.838C>T (p.Arg280*) en estado heterocigoto y ausencia de la variante c.1162C>T (p.His388Tyr).
- Hermana mayor: tanto la variante p.Arg280* como la p.His388Tyr se encontraron en estado heterocigoto.

Con estos hallazgos, se realizó el diagnóstico de diarrea congénita secundaria a déficit de DGAT1 y se brindó asesoramiento genético a los padres. Como resultado, ambas niñas recibieron una dieta restringida en grasas (carbohidratos, como por ejemplo arroz, carne magra y verduras), y mejoraron su estado nutricional.

Posteriormente se suspendió la nutrición parenteral en ambas pacientes y mantuvieron adecuada ganancia de peso. La hermana mayor tiene actualmente tres años y siete meses, presenta un peso de 15,1 kg (percentil 25-50), talla de 100,5 cm (percentil 70) y peso para la talla del 92 %; mientras que la hermana menor tiene un año y seis meses, peso de 9,530 kg (percentil 50-75), talla de 80,5 cm (percentil 25-50) y peso para la talla del 92,6 % (Figura 1).

DISCUSIÓN

Las CODE son causas raras pero graves de diarrea crónica en los niños. En los últimos años, debido a los avances en la secuenciación genómica, se han identificado muchos defectos monogénicos, incluido el déficit de DGAT1. El gen reside en el cromosoma 8 humano y codifica para la enzima DGAT. Esta es responsable de catalizar el paso final en la síntesis de triglicéridos, usando diacilglicerol y acil-graso CoA.³ Aunque varios

estudios sugieren que el déficit de DGAT1 aumenta la sensibilidad a la toxicidad inducida por lípidos y apoptosis de las células epiteliales intestinales dando como resultado enteropatía con pérdida de proteínas,^{4,5} la causa de la diarrea sigue siendo desconocida.

Actualmente, no se ha identificado una correlación genotipo-fenotipo, ya que el resultado varía desde la resolución completa de los síntomas gastrointestinales hasta un curso letal de la enfermedad.⁶ Los pacientes con déficit de DGAT1 pueden presentar distintas manifestaciones clínicas: enteropatía perdedora

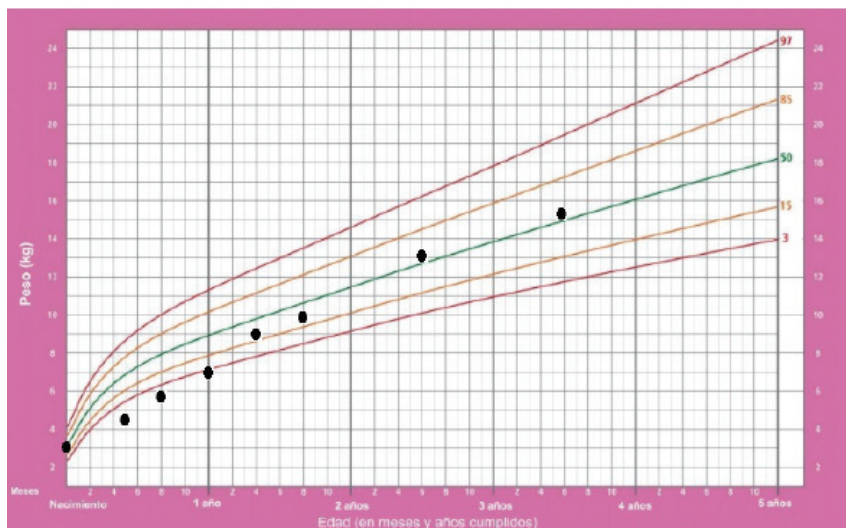
de proteínas, vómitos y/o diarrea, intolerancia a las grasas y retraso en el crecimiento.⁴ Además, según reportes anteriores, puede causar una diarrea de aparición temprana, crónica e intratable, que lleve a la insuficiencia intestinal.²

El vómito es otro síntoma importante, reportado en la mayoría de los pacientes. Una explicación probable para tal síntoma sería que el déficit de DGAT1 inhibe la secreción de quilomicrones y retrasa el vaciamiento gástrico.⁷

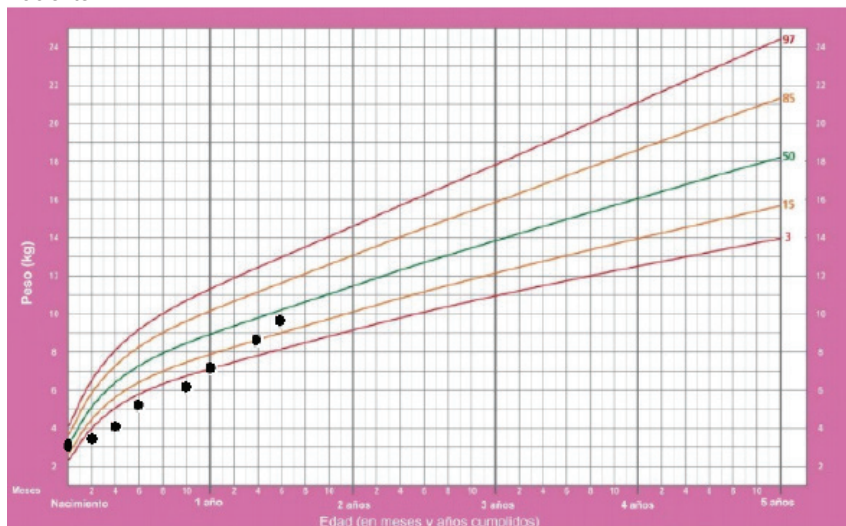
Como se describió anteriormente, nuestras pacientes tenían hipoalbuminemia e hipogammaglobulinemia; sin embargo, a

FIGURA 1. Gráfico de peso para la edad para niñas desde el nacimiento hasta los 5 años. Estándares de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Paciente 1



Paciente 2



Fuente: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>

diferencia de reportes previos, los niveles de triglicéridos fueron normales en ambos casos.

Se han descrito diferentes mutaciones en el gen *DGAT1*, la mayoría en estado homocigota y en individuos de ascendencia asiática o judía asquenazí. En nuestras pacientes se encontraron dos variantes en diferentes regiones codificantes (exones 5 y 9), una de las cuales no había sido reportada previamente.

La primera variante, NM_012079.6:c.838C>T, da como resultado un codón de parada que produce pérdida de función, un mecanismo conocido de enfermedad para este gen. Esta variante fue reportada como una mutación causante de enfermedad en ClinVar (última consulta realizada el 19 de agosto de 2021).

La segunda variante, c.1162C>T en *DGAT1*, es una mutación de sentido erróneo y produce un cambio de aminoácido en la región MBOAT donde se han informado previamente otras mutaciones. Aunque esta mutación no se ha encontrado en otros pacientes, estudios clínicos de correlación y segregación avalan su patogenicidad.

El tratamiento de esta enfermedad consiste en una dieta restringida en grasas, donde la administración de ácidos grasos de cadena corta demuestra ser un buen complemento en la dieta de algunos pacientes.⁶ Ambas pacientes mostraron una excelente mejoría después del inicio de la dieta.

CONCLUSIÓN

En este trabajo presentamos dos hermanas con mutaciones del gen *DGAT1* heterocigotas

que se manifestaron con retraso en el crecimiento y diarrea. Hasta donde sabemos, estos son los dos primeros pacientes con este diagnóstico en Latinoamérica. Estos casos nos permiten ampliar nuestro conocimiento sobre las diarreas congénitas en general y sobre el déficit de *DGAT1* en particular. Debido al curso grave que esta enfermedad puede tener, los pediatras deben considerar esta condición en lactantes pequeños que se presentan con diarrea crónica y retraso en el crecimiento, luego de que otras causas más frecuentes hayan sido descartadas. ■

REFERENCIAS

1. Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, Goldsmith JD, et al. Advances in evaluation of chronic diarrhea in infants. *Gastroenterology*. 2018; 154(8):2045-59.e6.
2. Xu L, Gu W, Luo Y, Lou J, Chen J. *DGAT1* mutations leading to delayed chronic diarrhoea: a case report. *BMC Med Genet*. 2020; 21(1):239.
3. Schlegel C, Lapierre LA, Weis VG, Williams JA, et al. Reversible deficits in apical transporter trafficking associated with deficiency in diacylglycerol acyltransferase. *Traffic*. 2018; 19(11):879-92.
4. van Rijn JM, van Hoesel M, de Heus C, van Vugt AHM, et al. *DGAT2* partially compensates for lipid-induced ER stress in human *DGAT1*-deficient intestinal stem cells. *J Lipid Res*. 2019; 60(10):1787-800.
5. Haas JT, Winter HS, Lim E, Kirby A, et al. *DGAT1* mutation is linked to a congenital diarrheal disorder. *J Clin Invest*. 2012; 122(12):4680-4.
6. van Rijn JM, Ardy RC, Kuloğlu Z, Härter B, et al. Intestinal failure and aberrant lipid metabolism in patients with *dgat1* deficiency. *Gastroenterology*. 2018; 155(1):130-43.e15.
7. Ables GP, Yang KJZ, Vogel S, Hernández-Ono A, et al. Intestinal *DGAT1* deficiency reduces postprandial triglyceride and retinyl ester excursions by inhibiting chylomicron secretion and delaying gastric emptying. *J Lipid Res*. 2012; 53(11):2364-79.



DGAT1 mutation in two sisters with failure to thrive: a case report

M. Agustina Valentini^a , Valeria A. Fedrizzi^a, Andrea G. Krochik^b , Silvina Abbate^c ,
Mariela Ferrari^a , Mónica B. Contreras^d , Soraya El Kik^a , María B. Araujo^b , María G. Obregón^c

ABSTRACT

Congenital diarrhea and enteropathies (CODEs) are a group of monogenic disorders that have been described in recent years. Within the CODEs, the mutation in the diacylglycerol O-acyltransferase 1 (*DGAT1*) gene is a rare enzyme disorder associated with severe, early-onset chronic diarrhea.

Our objective is to describe the case of 2 sisters who consulted for chronic diarrhea, growth retardation, vomiting, and hypoalbuminemia in early childhood. A compound heterozygous *DGAT1* mutation was found in both patients. This mutation was previously described in the Asian population; however, these are the first 2 patients to show this mutation in the Latin American population.

These 2 cases may expand our knowledge about congenital diarrhea in general and the clinical characteristics of patients with *DGAT1* mutations in particular.

Key words: mutation, diacylglycerol O-acyltransferase/genetics, diarrhea/congenital, malnutrition, growth failure.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02606.eng>

To cite: Valentini MA, Fedrizzi VA, Krochik AG, Abbate S, et al. *DGAT1* mutation in two sisters with failure to thrive: a case report. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202606.

^a Intermediate-Medium Care Unit; ^b Department of Nutrition; ^c Department of Genetics; ^d Department of Gastroenterology; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to M. Agustina Valentini: agusvalen@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-16-2022

Accepted: 5-9-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Diarrhea is one of the main reasons for consultation in pediatrics. In recent years, with the advent of genome sequencing, a new group of chronic diarrheas has been identified: congenital diarrhea and enteropathies (CODEs).¹ They are classified into 5 groups (*Table 1*).¹ Group 2 includes an enzyme called diacylglycerol O-acyltransferase 1 (DGAT1). The mutation in the *DGAT1* gene causes severe chronic diarrhea, which develops mainly in the neonatal period or within 2 months after birth.²

The objective of this study is to describe the case of 2 sisters who consulted for chronic diarrhea and growth retardation, in whom a mutation in the gene encoding for the DGAT1 enzyme was diagnosed. These are the first 2 patients found to have this mutation in Latin America.

CASE REPORT 1

Female term newborn infant born at 38 weeks of gestation with a birth weight of 3410 g and a height of 50 cm seen at 4 months old due to growth retardation. She was not vomiting, but although she had only 1 bowel movement per day, her stools were very liquid. She was fed with baby formula and had an adequate calorie intake, but she was not gaining weight. Her physical examination showed that she was severely malnourished: weight of 4.340 kg (Z-score: -2.9), height of 59.5 cm (3rd percentile, Z-score: -2), and normal head circumference for age.

The initial laboratory tests indicated anemia, thrombocytosis, hypoalbuminemia, and hypogammaglobulinemia.

The initial studies, which included abdominal ultrasound, echocardiogram, 2 sweat tests, and a molecular test for mutation in the cystic fibrosis

Table 1. Congenital diarrhea and enteropathies (CODEs)

Group 1. Epithelial nutrient/electrolyte transport	Congenital chloride diarrhea Congenital sodium diarrhea Glucose-galactose malabsorption Bile acid diarrhea Acrodermatitis enteropathica
Group 2. Epithelial enzymes and metabolism	Congenital lactase deficiency Sucrase-isomaltase deficiency Disaccharidase deficiency Trehalase deficiency Enterokinase deficiency DGAT1 deficiency PLVAP deficiency Abetalipoproteinemia Hypobetalipoproteinemia Chylomicron retention disease Dyskeratosis congenita Kabuki syndrome
Group 3. Epithelial trafficking and polarity	Microvillus inclusion disease Congenital tufting enteropathy Congenital sodium diarrhea Trichohepatoenteric syndrome 1 Trichohepatoenteric syndrome 2 Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis TTC7A deficiency
Group 4. Enteroendocrine cell dysfunction	Enteric anendocrinosis X-linked lissencephaly Proprotein convertase 1/3 deficiency Mitchell-Riley syndrome
Group 5. Immune dysregulation	IPEX syndrome ICOS deficiency

DGAT1: diacylglycerol acyltransferase 1. PLVAT: plasmalemma vesical-associated protein. TTC7A: tetratricopeptide repeat domain 7A. IPEX: immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome.

transmembrane conductance regulator gene, did not reveal any positive findings. The stool tests were negative for viruses, bacteria, and parasites; an increased alpha-1-antitrypsin clearance level suggested protein-losing enteropathy.

An immunological evaluation showed decreased immunoglobulin G and a normal lymphocyte count (secondary to protein-losing enteropathy).

Based on previous findings, an upper endoscopy and a colonoscopy with biopsy were performed, which showed moderate grade II enteropathy, mild chronic inactive gastritis, and non-specific colitis with increased eosinophil levels.

Due to poor weight gain with extensively hydrolyzed formula and suspected eosinophilic colitis, the patient was started on methylprednisolone at 2 mg/kg/day. She did not respond to treatment, so a second upper endoscopy was performed, which was suggestive of congenital tufting enteropathy. However, the molecular tests for the *EPCAM* gene associated with this disease did not show any mutation.

The patient was fed with extensively hydrolyzed formula but did not gain weight despite adequate calorie intake, so she was started on parenteral nutrition. She remained hospitalized for a year with slow nutritional recovery and was discharged without a clear diagnosis.

CASE REPORT 2

Two years later, her younger sister consulted due to similar symptoms. She was a term newborn infant born at 38 weeks of gestation with a birth weight of 3200 g and a height of 49 cm. At 2 months of age, she started with vomiting, watery diarrhea (1 bowel movement per day), and growth retardation. Her physical examination showed that she had mild dehydration and was severely malnourished: weight upon admission of 3.580 kg (Z-score: -3.3), height of 56 cm (3rd percentile, -10), and normal head circumference for age.

Like her sister, she had anemia, thrombocytosis, hypoalbuminemia, and hypogammaglobulinemia.

The same ancillary tests were performed; all results were normal. The results of an upper endoscopy and a colonoscopy were non-specific (mild enteropathy, chronic inactive gastritis, and colonic mucosa with edema).

The patient did not gain weight despite adequate calorie intake with extensively hydrolyzed formula, which she received from the beginning of hospitalization, so parenteral nutrition

was started.

Since the patient had the same symptoms as her elder sister, a full congenital diarrhea panel was requested. The analysis showed 2 heterozygous mutations in the gene encoding the DGAT1 enzyme: c.838C>T (p.Arg280*), classified as pathogenic, and c.1162C>T (p.His388Tyr), classified as probably pathogenic according to the American College of Medical Genetics and Genomics.

Based on these findings, direct sequencing of exomes 9 and 15 of the *DGAT1* gene from both parents and the elder sister was performed, with the following results:

- Mother: heterozygous variant c.1162C>T (p.His388Tyr) and absence of variant c.838C>T (p.Arg280*).
- Father: heterozygous variant c.838C>T (p.Arg280*) and absence of variant c.1162C>T (p.His388Tyr).
- Elder sister: heterozygous variants p.Arg280* and p.His388Tyr.

Based on these findings, a diagnosis of congenital diarrhea secondary to DGAT1 deficiency was made and genetic counseling was provided to the parents. As a result, both girls received a fat-restricted diet (carbohydrates, such as rice, lean meat, and vegetables), and their nutritional status improved.

Parenteral nutrition was subsequently discontinued in both patients and they maintained an adequate weight gain. The elder sister is currently 3 years and 7 months old, with a weight of 15.1 kg (25th–50th percentile), a height of 100.5 cm (70th percentile), and a weight for height of 92%; while the younger sister is 1 year and 6 months old, with a weight of 9.530 kg (50th–75th percentile), a height of 80.5 cm (25th–50th percentile), and a weight for height of 92.6% (Figure 1).

DISCUSSION

CODEs are rare but severe causes of chronic diarrhea in children. In recent years, due to advances in genome sequencing, many monogenic disorders have been identified, including DGAT1 deficiency. The gene is on human chromosome 8 and encodes for the DGAT enzyme. It is responsible for catalyzing the final step in triglyceride synthesis, using diacylglycerol and fatty acyl-CoA.³ Although several studies suggest that DGAT1 deficiency increases sensitivity to lipid-induced toxicity and apoptosis of the intestinal epithelial cells resulting

in protein-losing enteropathy,^{4,5} the cause of diarrhea remains unknown.

To date, no genotype-phenotype correlation has been identified, as the outcome varies from complete resolution of gastrointestinal symptoms to a lethal disease course.⁶ Patients with DGAT1 deficiency may have different clinical manifestations: protein-losing enteropathy, vomiting and/or diarrhea, fat intolerance, and growth retardation.⁴ In addition, according to previous reports, it may cause early-onset, chronic, intractable diarrhea leading to intestinal failure.²

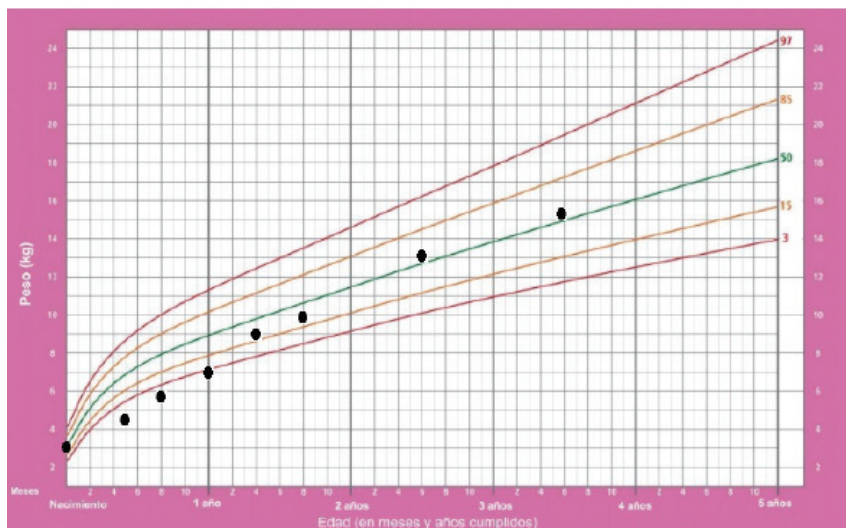
Vomiting is another important symptom, reported in most patients. A probable explanation for this symptom would be that DGAT1 deficiency inhibits chylomicron secretion and delays gastric emptying.⁷

As mentioned above, our patients had hypoalbuminemia and hypogammaglobulinemia; however, unlike previous reports, their triglyceride levels were normal.

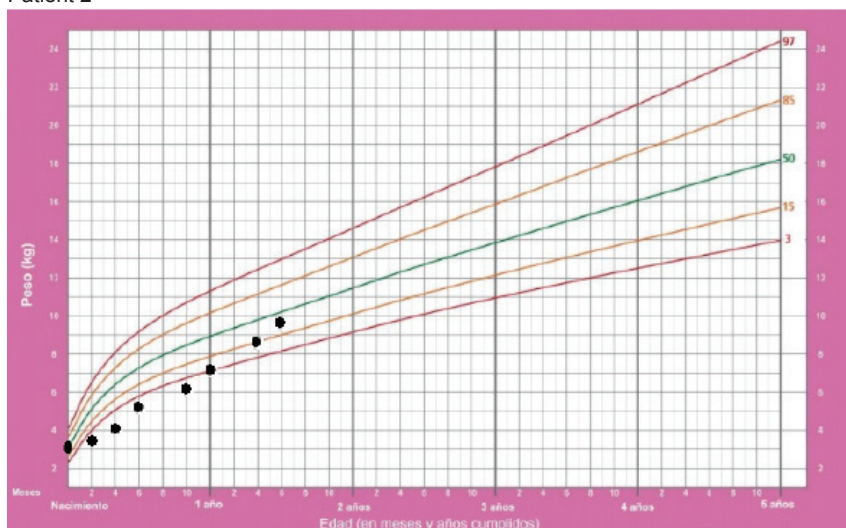
Different mutations in the *DGAT1* gene have been described, mostly homozygous and in individuals of Asian or Ashkenazi Jewish ancestry.

FIGURE 1. Girls chart for weight-for-age from birth to 5 years. Child growth standards published by the World Health Organization (WHO)

Patient 1



Patient 2



Source: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>

Two variants were found in different coding regions (exons 5 and 9), one of which had not been previously reported.

The first variant, NM_012079.6:c.838C>T, results in a stop codon leading to loss of function, a known disease mechanism for this gene. This variant was reported as a disease-causing mutation in ClinVar (last accessed on August 19th, 2021).

The second variant, c.1162C>T in *DGAT1*, is a missense mutation that produces an amino acid change in the region of the MBOAT family where other mutations have previously been reported. Although this mutation has not been reported in other patients, correlation and segregation clinical trials support its pathogenicity.

The management of this disease consists of a fat-restricted diet, along with the administration of short-chain fatty acids, which has proven to be a good dietary complement for some patients.⁶ Both our patients showed excellent improvement after the initiation of the diet.

CONCLUSION

This study describes the cases of 2 sisters with heterozygous mutations in the *DGAT1* gene that manifested as growth retardation and diarrhea. To our knowledge, these are the first 2 patients with this diagnosis in Latin America. These cases allow

us to expand our knowledge about congenital diarrhea in general and about *DGAT1* deficiency in particular. Given the potentially severe course of this disease, pediatricians should consider this condition in young infants with chronic diarrhea and growth retardation after other more common causes have been ruled out. ■

REFERENCES

1. Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, Goldsmith JD, et al. Advances in evaluation of chronic diarrhea in infants. *Gastroenterology*. 2018; 154(8):2045-59.e6.
2. Xu L, Gu W, Luo Y, Lou J, Chen J. *DGAT1* mutations leading to delayed chronic diarrhoea: a case report. *BMC Med Genet*. 2020; 21(1):239.
3. Schlegel C, Lapierre LA, Weis VG, Williams JA, et al. Reversible deficits in apical transporter trafficking associated with deficiency in diacylglycerol acyltransferase. *Traffic*. 2018; 19(11):879-92.
4. van Rijn JM, van Hoesel M, de Heus C, van Vugt AHM, et al. *DGAT2* partially compensates for lipid-induced ER stress in human *DGAT1*-deficient intestinal stem cells. *J Lipid Res*. 2019; 60(10):1787-800.
5. Haas JT, Winter HS, Lim E, Kirby A, et al. *DGAT1* mutation is linked to a congenital diarrheal disorder. *J Clin Invest*. 2012; 122(12):4680-4.
6. van Rijn JM, Ardy RC, Kuloğlu Z, Härter B, et al. Intestinal failure and aberrant lipid metabolism in patients with *DGAT1* deficiency. *Gastroenterology*. 2018; 155(1):130-43.e15.
7. Ables GP, Yang KJZ, Vogel S, Hernández-Ono A, et al. Intestinal *DGAT1* deficiency reduces postprandial triglyceride and retinyl ester excursions by inhibiting chylomicron secretion and delaying gastric emptying. *J Lipid Res*. 2012; 53(11):2364-79.



Hidatidosis pancreática en una niña de 5 años

Guillermo Moscatelli^a , Fabián Salgueiro^a, Samanta Moroni^a , Nicolás González^a ,
Fernanda Lascano^a , Jaime Altcheh^a

RESUMEN

La hidatidosis pancreática representa el 0,2-0,6 % de los casos, siendo la población pediátrica la de mayor riesgo. Las lesiones suelen localizarse en cabeza del páncreas (50-58 %); la localización en cuerpo y cola del páncreas se encuentra en el 24-34 % y el 19 %, respectivamente. Dada la posibilidad de complicaciones, suele realizarse tratamiento quirúrgico. Se sugiere indicar albendazol antes y después del acto quirúrgico por los riesgos de ruptura y diseminación de los protoescolices.

Se presenta el caso de una niña de 5 años de edad con dolor abdominal progresivo y lesión quística en páncreas compatible con hidatidosis en la ultrasonografía. En la tomografía computada se observa compresión de la vía biliar. La hemoaglutinación indirecta fue negativa. Presentó elevación de la bilirrubina total, con franco predominio de bilirrubina directa, y aumento de enzimas hepáticas. Se realizó laparotomía exploradora, colecistectomía y destechamiento del quiste. Evolucionó favorablemente, continuó con albendazol durante 3 meses luego de la cirugía.

Palabras clave: hidatidosis; páncreas; tratamiento; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02500>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02500.eng>

Cómo citar: Moscatelli G, Salgueiro F, Moroni S, González N, et al. Hidatidosis pancreática en una niña de 5 años. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202102500.

^a Servicio de Parasitología y Chagas, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas (IMIPP) - CONICET-GCBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Guillermo Moscatelli: gfmocatelli@yahoo.com.ar

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 16-11-2021

Aceptado: 23-5-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La hidatidosis o equinocosis quística (EQ) es una zoonosis de distribución mundial producida por el *Echinococcus granulosus*. Los órganos más afectados son el hígado (67-89 %) y el pulmón (10-15 %).¹ La localización pancreática es extremadamente inusual.² Los síntomas dependen de la localización y el tamaño del quiste; las imágenes pueden ser poco específicas y la serología tiene baja sensibilidad, lo cual genera dificultad para el diagnóstico

etiológico cuando la localización es únicamente pancreática. En Argentina, la EQ está distribuida en todo el territorio nacional y es una zoonosis de denuncia obligatoria. Tiene mayor prevalencia en zonas rurales, especialmente, en las de cría de ovinos y caprinos, con infraestructura sanitaria deficiente, escaso conocimiento de la enfermedad y una población de perros sin atención veterinaria.¹ El diagnóstico de certeza es anatomopatológico.³ Dada su localización y la posibilidad de complicaciones, en los quistes

FIGURA 1. Imagen ecográfica que muestra una lesión anecoica bien definida con pared hiperecoica de doble línea gruesa y estructuras internas ecogénicas que surgen de la cabeza del páncreas

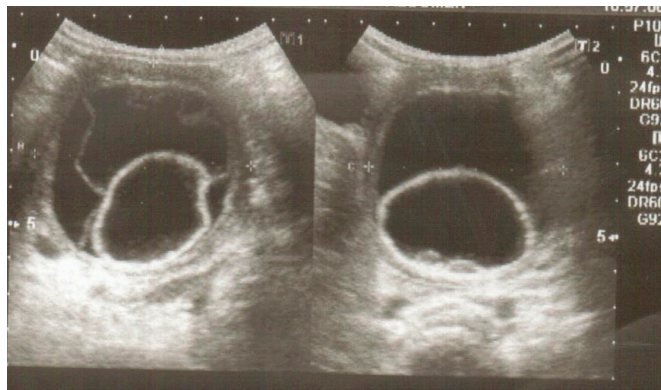


FIGURA 2. Imagen axial de tomografía computarizada que muestra una estructura quística aproximadamente 6,4 cm de diámetro, no realizada y bien definida (flecha negra), que se encuentra en continuidad-contigüidad con la cabeza del páncreas, con focos internos hiperdensos. Se observa compromiso del hilio hepático con marcada dilatación de la vía biliar intra- y extrahepática, y de la vesícula (flecha blanca)



pancreáticos no suele realizarse tratamiento médico como única medida.⁴ A menudo es necesaria una resección quirúrgica amplia, como una duodenopancreatectomía o una pancreatectomía distal.⁵

CASO CLÍNICO

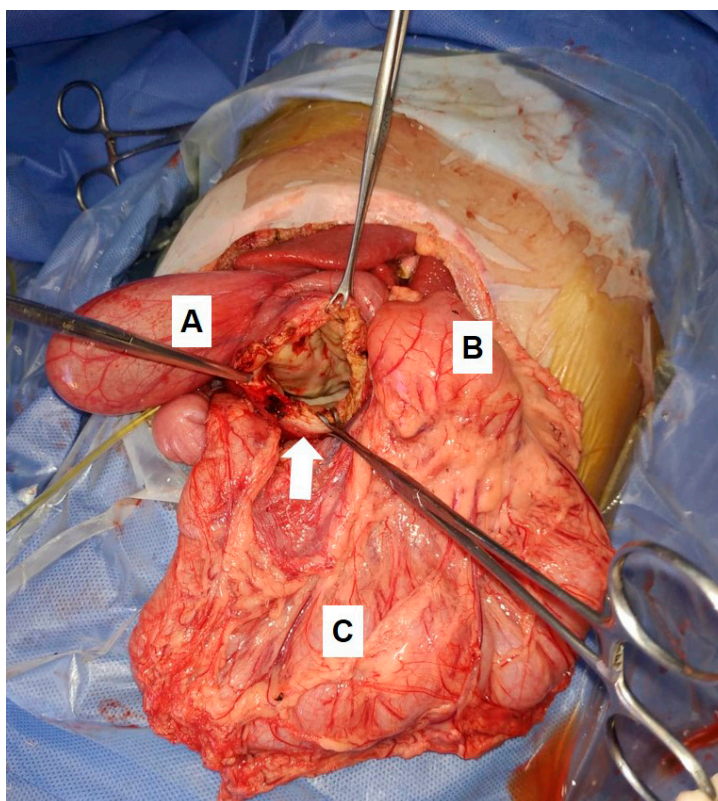
Niña de 5 años, previamente sana, nacida en zona rural de la provincia del Chaco, noreste de Argentina. Vive con su madre y su padre en una vivienda de material, con agua de pozo, rodeada de ganado ovino y caprino.

Comenzó con astenia, náuseas e inapetencia, y dolor abdominal en aumento. Se le realizó ultrasonografía (US) abdominal que informó hígado homogéneo, vía biliar intrahepática y extrahepática dilatada, colédoco dilatado, tortuoso, de 12 mm. Imagen quística en páncreas con dos componentes, uno con membrana interna desprendida (tipo CE3) y otro con vesículas hijas en su interior (tipo CE2)⁶, y ecos internos que se movilizaban ante cambio de decúbito (signo del nevado), de 60 mm de diámetro (*Figura 1*). Resto dentro de límites normales.

Se indicó albendazol vía oral 15 mg/kg/día en 2 dosis diarias, con mala evolución clínica; se suspendió por vómitos y dolor abdominal. Se la derivó al Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ingresó en regular estado general, subfebril (37,5 °C), peso 15,2 kilogramos (percentil 3-10), frecuencia cardíaca 130 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 20 respiraciones por minuto, TA 90/55 mmHg, abdomen blando, depresible e indoloro con hepatomegalia, e ictericia generalizada. Resto del examen físico sin particularidades. Se indicó hidratación endovenosa, con conducta antibiótica expectante.

La tomografía computada (TC) de abdomen evidenció imagen quística en contigüidad con cabeza del páncreas que comprimía la vía biliar (*Figura 2*). La TC de tórax fue normal. La hemoaglutinación indirecta (HAI) para EQ fue negativa. El hemograma y la función renal sin alteraciones. El hepatograma presentó elevación de la bilirrubina total, a predominio de bilirrubina directa, con aumento por 3 de las enzimas hepáticas.

FIGURA 3. Las imágenes tomadas durante la cirugía muestran una imagen quística en la cabeza del páncreas (flecha blanca). A: vesícula biliar; B: estómago; C: epiplón mayor.



Se asumió el cuadro como EQ pancreática y se indicó resolución quirúrgica. Se realizó laparotomía, colangiografía intraoperatoria que evidenció compresión de la vía biliar extrahepática por el quiste pancreático. Se realizó colecistectomía, punción del quiste y evaluación microscópica del líquido, destechamiento del quiste (*Figura 3*) y extracción de la membrana prolígera (*Figura 4*); se envió material para biopsia. Luego de la cirugía evolucionó favorablemente, recibió el alta hospitalaria luego de 9 días y retornó a sus actividades habituales.

El hepatograma normalizó sus valores luego de 2 meses. Continuó con albendazol 3 meses desde la cirugía con buena evolución clínica. La anatomía patológica confirmó el diagnóstico de EQ. Los controles serológicos semestrales con HAI continuaron negativos luego de 2 años. La US de control a los 3 meses fue normal; no se observó recidiva del quiste. El peso y la talla se mantuvieron a lo largo del seguimiento en percentil 10.

El cribado familiar se realizó con HAI, US y radiografía de tórax. El padre presentó estudios normales y la madre, HAI negativa, radiografía de tórax normal y se observó en la US una lesión quística en lóbulo hepático izquierdo de

32 × 30 mm tipo CE1. Se le indicó tratamiento con albendazol 800 mg/día con buena respuesta luego de 3 meses de seguimiento.

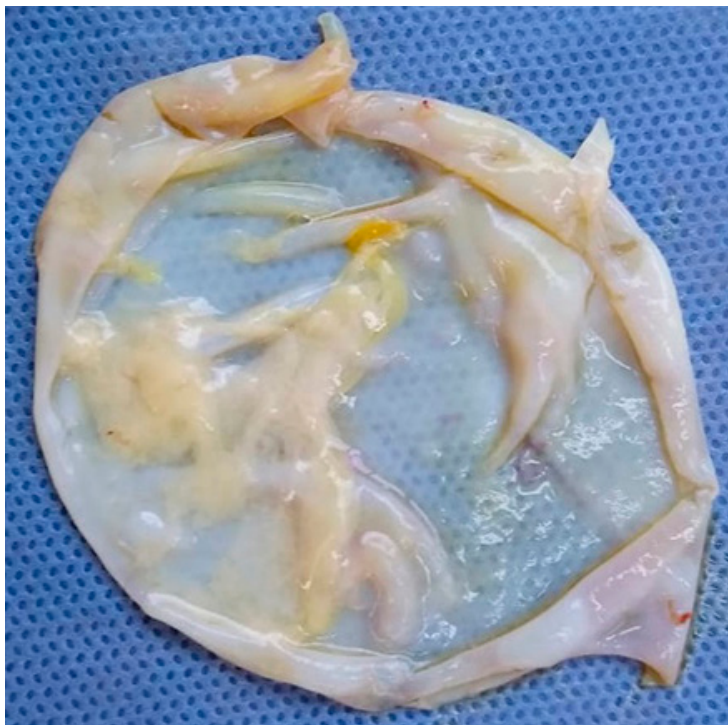
DISCUSIÓN

En regiones endémicas, las tasas de incidencia de hidatidosis pueden ascender a más de 50 por cada 100 000 personas/año, y la prevalencia puede alcanzar el 5-10 % en algunas zonas de Argentina, Perú, África Oriental, Asia central y China.⁷ En Argentina, en los años 2018 y 2019 se notificaron al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud 658 y 555 casos humanos respectivamente.⁸

Se desarrolla principalmente en zonas rurales, donde la presencia de perros parasitados, el ganado (ovinos, caprinos, cerdos, ovinos) y el hombre conforman una trilogía que sostiene el ciclo parasitario. Dado que el huésped definitivo es el perro, la población pediátrica es la más vulnerable por el contacto estrecho con este animal.¹

La localización pancreática representa el 0,2-0,6 % de los casos;² en la cabeza del páncreas, en el 50-58 %; y en el cuerpo y cola del páncreas, en el 24-34 % y el 19 % respectivamente.⁹ Los principales diagnósticos diferenciales son el

FIGURA 4. Membrana prolígera de quiste hidatídico: fragmento laminar blanquecino de 9,5 × 2,5 cm



pseudoquiste, quiste de colédoco y tumores como el tumor de Frantz, cistadenoma seroso o mucinoso, y cistadenocarcinoma.²

El período asintomático puede durar muchos años, hasta que los quistes hidatídicos alcanzan un tamaño que ocasionan signos clínicos por la presión sobre las estructuras adyacentes, la infección, la ruptura y la diseminación del contenido quístico en las cavidades corporales vecinas.¹⁰ En la mayoría de las series publicadas, suele ser asintomática o inespecífica, se identifica incidentalmente durante las pruebas de imagen por otros problemas o complicaciones.¹¹ En nuestra experiencia, la mayoría se diagnostica por hallazgo en estudios por imágenes o por palpación de una tumoración en el examen físico habitual o por alguna otra patología.¹²

El diagnóstico se basa en estudios por imágenes y en la epidemiología. Nuestra paciente residía en zona rural, en contacto con perros sin control veterinario y alimentados con vísceras crudas de animales infectados. Tiene cercanía a frigoríficos y mataderos, donde faenan animales para consumo.

La US es la técnica de elección para diagnosticar hidatidosis abdominal y suele complementarse mediante TC y/o resonancia magnética. La US nos permite identificar el estadio evolutivo de los quistes, tamaño, localización y la relación con otros órganos. Es el método de elección para evaluar la respuesta al tratamiento parasitocida al observar el desprendimiento de las membranas prolíferas que se pliegan hacia el interior del quiste.¹³ La TC y la resonancia magnética son útiles para detectar quistes más pequeños, de localizaciones inusuales y para estudios prequirúrgicos en quistes complicados. Se observan masas redondeadas u ovaladas de bordes bien definidos, de contenido líquido, sin realce luego del contraste endovenoso.^{7,9} En nuestra paciente, la TC permitió definir mejor el origen pancreático.

La serología se realiza con HAI y ELISA. Su sensibilidad varía entre el 35 % y el 90 % de acuerdo con el estadio del quiste. Presentan falsos negativos en quistes recientes de tipo CE1, los de mayor frecuencia en niños. Por esto, un estudio serológico negativo no descarta infección.¹³ En nuestra paciente, la serología fue negativa al diagnóstico y persistió sin cambios luego de la cirugía. La serología tiene utilidad para el seguimiento postoperatorio; se puede evidenciar una recidiva del quiste a través de una seroconversión en pacientes previamente

negativos u observar un aumento de títulos en pacientes con serología previa positiva. Si bien no se ha establecido el tiempo de seguimiento óptimo para esta patología, debe ser largo, al menos 3-5 años, sin una duración máxima establecida.¹⁴

El diagnóstico de certeza requiere de la visualización directa del escólex o estudio anatomopatológico de las membranas.^{3,14}

Actualmente, los quistes abdominales requieren tratamiento médico con albendazol durante al menos 3 meses¹³ y, en quistes de gran tamaño o con localizaciones con riesgo de complicaciones, la resolución es quirúrgica. En la localización pancreática, el tratamiento de elección es la cirugía en forma de pancreatocistomía distal para las lesiones del páncreas distal y una cistoperistomía para las lesiones de la cabeza pancreática.¹⁵ Cuando no exista urgencia para realizar la cirugía, se sugiere indicar albendazol (10-15 mg/kg/día) desde 15 días previos hasta 1-3 meses posteriores al acto quirúrgico por riesgo de ruptura y diseminación de los protoescolices.^{1,10,12,15}

La detección temprana de la hidatidosis, especialmente en entornos de bajos recursos, sigue siendo necesaria para ayudar en la decisión del tratamiento más adecuado y evitar mayor morbimortalidad. Las medidas de prevención más importantes son desparasitación de perros, no alimentarlos con vísceras crudas, evitar que los niños se dejen lamer por ellos y lavarse las manos antes de ingerir alimentos. ■

REFERENCIAS

1. Moscatelli G, Freilij H, Altcheh J. Hidatidosis o Echinococcosis quística. En: Voyer L, Ruvinsky R, Cambiano C. Pediatría. 3ª ed. Buenos Aires: Journal; 2011. Págs.770-4.
2. Dziri C, Dougaz W, Bouasker I. Surgery of the pancreatic cystic echinococcosis: systematic review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2:105.
3. Altcheh J, Moroni S, Moscatelli G, Ballering G, et al. Hidatidosis en pediatría: eficacia del tratamiento médico. XXIII Congreso Mundial de Hidatología. Colonia del Sacramento, Uruguay. 9-11 de diciembre de 2009.
4. Honma K, Sasano N, Andoh N, Iwai K. Hepatic alveolar echinococcosis invading pancreas, vertebrae, and spinal cord. *Hum Pathol*. 1982; 13(10):944-6.
5. Zhou RX, Hu HJ, Ma WJ, Jiang Y, Li FY. Alveolar echinococcosis in the head of pancreas: A case report. *Medicina (Baltimore)*. 2018; 97(11):e0072.
6. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop*. 2010; 114(1):1-16.
7. World Health Organization. Echinococcosis. [Acceso: 21 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis>

8. Argentina. Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Hidatidosis. *Boletín Integrado de Vigilancia*. 2019;SE50(477):78. [Acceso: 21 de julio de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/boletin-integrado-vigilancia-n477.pdf>
9. Chinya A, Khanolkar A, Kumar J, Sinha SK. Isolated hydatid cyst of the pancreas masquerading as pancreatic pseudocyst. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015:bcr2015211307.
10. Moscatelli G, Moroni S, Freilij H, Salgueiro F, et al. A five-year-old child with renal hydatidosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2013; 89(3):554-6.
11. Ferrer Inaebnit E, Molina Romero FX, Segura Sampedro JJ, González Argenté X, Morón Canis JM. A review of the diagnosis and management of liver hydatid cyst. *Rev Esp Enferm Dig*. 2022; 114(1):35-41.
12. Moscatelli G, Abraham Z, Moroni S, Martínez Iriart E, et al. Hidatidosis pulmonar. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(3):265-6.
13. Moroni S, Moscatelli G, García Bourmissen F, González N, et al. Abdominal Cystic Echinococcosis Treated with Albendazole. A Pediatric Cohort Study. *PLoS One*. 2016; 11(9):e0160472.
14. Belhassen-Garcia M, Balboa Arregui Ó, Calabuig-Muñoz E, Carmena D, et al. Executive Summary of the Consensus Statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI), the Spanish Association of Surgeons (AEC), the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR), the Spanish Society of Thoracic Surgery (SECT), the Spanish Society of Vascular and Interventional Radiology (SERVEI), and the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP), on the Management of Cystic Echinococcosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020; 38(6):283-8.
15. Sethi S, Puri SK, Agarwal A. Primary Pancreatic Hydatid: A Rare Cystic Lesion of the Pancreas. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96(4):763-4.



Pancreatic echinococcosis in a 5-year-old girl

Guillermo Moscatelli^a , Fabián Salgueiro^a, Samanta Moroni^a , Nicolás González^a ,
Fernanda Lascano^a , Jaime Altcheh^a

ABSTRACT

Pancreatic echinococcosis accounts for 0.2–0.6% of cases, with the pediatric population being at a higher risk. Most commonly, pancreatic lesions occur in the head of the pancreas (50–58%); and in the body and tail in 24–34% and 19% of cases, respectively. Given the potential complications, surgery is usually performed. Albendazole is recommended before and after the surgery due to the risks for rupture and dissemination of protoscolices. Here we describe the case of a 5-year-old girl with progressive abdominal pain and cystic lesion in the pancreas compatible with echinococcosis in the ultrasound. The computed tomography showed bile duct compression. Indirect hemagglutination was negative. She had elevated total bilirubin, with a clear predominance of direct bilirubin, and high liver enzymes. Exploratory laparotomy, cholecystectomy, and unroofing of the cyst were performed. The patient had a favorable course and continued with albendazole for 3 months after the surgery.

Key words: echinococcosis, pancreas, treatment, pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02500.eng>

To cite: Moscatelli G, Salgueiro F, Moroni S, González N, et al. Pancreatic echinococcosis in a 5-year-old girl. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202102500.

^a Department of Parasitology and Chagas Disease, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Multidisciplinary Institute for Research in Pediatric Diseases (Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas, IMIPP) - National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, CONICET) - Government of the City of Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Guillermo Moscatelli: gfmocatelli@yahoo.com.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-16-2021

Accepted: 5-23-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No derivatives license 4.0 International. Attribution- allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial- Only noncommercial uses of the work are permitted. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Echinococcosis or hydatid cyst is a zoonotic disease that is widely spread worldwide caused by *Echinococcus granulosus*. The most affected organs are the liver (67–89%) and lung (10–15%).¹ Location in the pancreas is extremely unusual.² Symptoms depend on the location and size of the cyst; imaging tests may be nonspecific and serology has low sensitivity, making etiologic diagnosis difficult when it is exclusively located in the pancreas. In Argentina, echinococcosis is distributed across the national territory and

is a notifiable zoonotic disease of mandatory reporting. Echinococcosis is more prevalent in rural areas, especially in sheep and goat farming areas, with poor sanitary infrastructure, poor knowledge of the disease, and a dog population without veterinary care.¹ A pathological study is required to make an established diagnosis.³ Given their location and potential complications, pancreatic cysts are not usually treated exclusively with medications.⁴ Wide surgical resection, such as a pancreaticoduodenectomy or distal pancreatectomy, is often necessary.⁵

FIGURE 1. Ultrasound image showing a well-defined anechoic lesion with thick double-lined hyperechoic wall and echogenic internal structures arising from the head of the pancreas

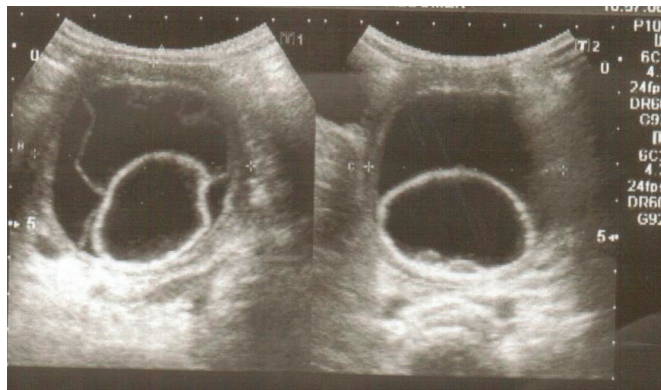


FIGURE 2. Computed axial tomography image showing a well-defined cystic structure that measures approximately 6.4 cm in diameter, without enhancement (black arrow), which is in continuity-contiguity with the head of the pancreas, with internal hyperdense foci. It shows involvement of the porta hepatis with marked dilatation of the intrahepatic and extrahepatic bile duct and the gallbladder (white arrow)



CASE REPORT

This was a previously healthy 5-year-old girl born in a rural area of the province of Chaco, in the Northeast region of Argentina. She lives with her mother and father in a brick house with well water, surrounded by sheep and goats.

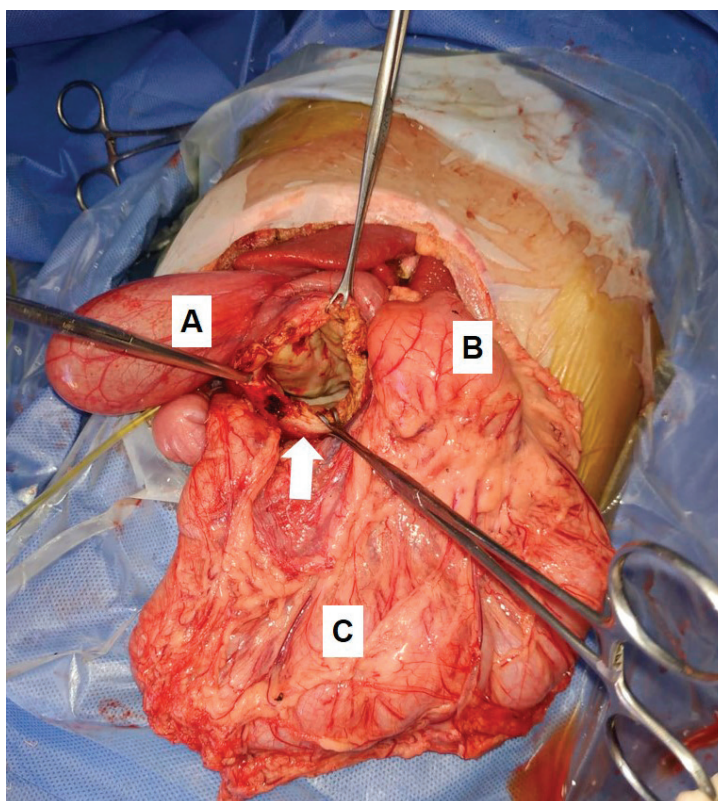
The patient started with asthenia, nausea, loss of appetite, and progressive abdominal pain. The abdominal ultrasound (US) showed homogeneous liver, dilated intrahepatic and extrahepatic bile duct, tortuous, 12-mm common bile duct. The pancreatic cyst image showed 2 components: one had a collapsed internal membrane (type CE3) and the other contained daughter vesicles (type CE2),⁶ and movement of internal echoes when the position was changed (falling snow sign), with a diameter of 60 mm (*Figure 1*). Other results were within normal ranges. Albendazole was administered orally at 15 mg/kg/day twice daily with a poor clinical course; the medication was discontinued due to vomiting and abdominal pain. The patient was referred to Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez in the City of Buenos Aires. At that

time, she had a regular general condition; low-grade fever (37.5 °C); a weight of 15.2 kilograms (3rd–10th percentile); a heart rate of 130 beats per minute; a respiratory rate of 20 breaths per minute; a blood pressure of 90/55 mmHg; soft, depressible, non-tender abdomen with hepatomegaly; and generalized jaundice. The rest of the physical exam was unremarkable. Intravenous hydration and expectant antibiotic management were indicated.

The abdominal computed tomography (CT) scan showed a cyst contiguous to the head of the pancreas that compressed the bile duct (*Figure 2*). The chest CT was normal. Indirect hemagglutination (IHA) was negative for echinococcosis. No alterations were observed in the blood count and kidney function. The liver function tests showed elevated total bilirubin, predominance of direct bilirubin, and a 3-fold increase in liver enzymes.

The condition was diagnosed as pancreatic echinococcosis and surgery was indicated. A laparotomy was performed with intra-operative cholangiography that showed that the pancreatic

FIGURE 3. Intra-operative images show a cystic image in the head of the pancreas (white arrow). A: gallbladder; B: stomach; C: greater omentum



cyst was compressing the extrahepatic bile duct. A cholecystectomy, cyst puncture and microscopic examination of cyst fluid, cyst unroofing (*Figure 3*), and germinative membrane removal (*Figure 4*) were performed; the specimen was sent for biopsy. Following the surgery, the patient had a favorable course, was discharged 9 days later, and returned to her usual activities.

Two months later the liver function tests returned to normal values. She continued taking albendazole for 3 months after the surgery and showed a good clinical course. The pathological study confirmed the diagnosis of echinococcosis. Six-monthly serological controls using IHA remained negative after 2 years. The control US at 3 months did not show cyst recurrence. The patient's weight and height remained in the 10th percentile during follow-up.

Her family was screened using IHA, US, and chest X-ray. Her father's tests were normal; her mother had a negative IHA and a normal chest X-ray, but her US showed a CE1 cystic lesion in the left hepatic lobe that measured 32 × 30 mm. She was started on albendazole 800 mg/day with an adequate response at 3 months of follow-up.

DISCUSSION

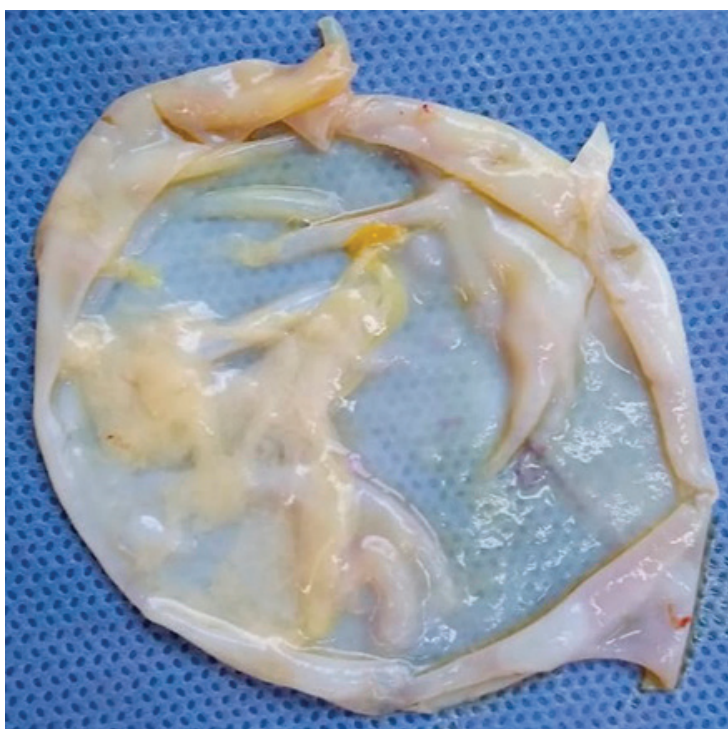
In endemic regions, the incidence rates of echinococcosis can reach more than 50 per 100 000 person/years, and its prevalence is as high as 5–10% in some areas of Argentina, Peru, East Africa, Central Asia, and China.⁷ In Argentina, during 2018 and 2019, 658 and 555 cases in humans were reported to the National Health Surveillance System, respectively.⁸

Echinococcosis develops mainly in rural areas, where the presence of parasitized dogs, livestock (sheep, goats, pigs, sheep), and humans form a trilogy that sustains the parasitic cycle. Since dogs are the definitive hosts, the pediatric population is the most vulnerable due to close contact with them.¹

Location in the pancreas accounts for 0.2–0.6% of cases;² it is found in the pancreatic head in 50–58%; and in the body and tail of the pancreas in 24–34% and 19%, respectively.⁹ The main differential diagnoses include pseudocyst, common bile duct cyst, and tumors such as Frantz's tumor, serous or mucinous cystadenoma, and cystadenocarcinoma.²

Patients may be asymptomatic for many years, until the size of hydatid cysts causes clinical signs

FIGURE 4. Germinative membrane of hydatid cyst: whitish laminar fragment measuring 9.5 × 2.5 cm



due to pressure on adjacent structures, infection, rupture, and dissemination of cystic contents into neighboring body cavities.¹⁰ In most published series, echinococcosis is usually asymptomatic or nonspecific, identified incidentally during imaging tests due to other problems or complications.¹¹ In our experience, most cases are diagnosed by findings in imaging studies or by palpation of a tumor during the usual physical exam or due to some other condition.¹²

Diagnosis is based on imaging tests and epidemiology. Our patient lived in a rural area, in contact with dogs without veterinary care and fed with raw offal of infected animals. She lived close to meat processing plants and slaughterhouses where animals are slaughtered for consumption.

The US is the technique of choice to diagnose abdominal echinococcosis and is usually complemented by CT and/or magnetic resonance imaging (MRI). The US allows to identify cyst course, size, location, and relationship with other organs. The US is the method of choice to assess the response to the parasiticide treatment by observing the collapse of the germinative membranes that fold into the cyst.¹³ The CT and MRI are useful for detecting smaller cysts in unusual locations and for pre-operative studies in complicated cysts. Rounded or oval masses containing fluid, with well-defined edges and without enhancement after intravenous contrast are observed.^{7,9} In our patient, the CT allowed us to better define the pancreatic origin.

Serology is performed using IHA and ELISA. Sensitivity ranges from 35% to 90%, depending on cyst stage. False negative results are usual in recent, type CE1 cysts—the most frequent type in children. Therefore, a negative serological test does not rule out infection.¹³ In our patient, serology was negative at diagnosis and persisted unchanged after surgery. Serology is useful for post-treatment follow-up; cyst recurrence may be evidenced by seroconversion in previously negative patients or an increase in titers may be observed in patients with a previous positive serology. Although the optimal follow-up time for echinococcosis has not been established, it should be long term, at least 3–5 years, with no established maximum duration.¹⁴

An established diagnosis requires direct visualization of the scolex or a pathological study of the membranes.^{3,14}

Currently, abdominal cysts require medical management with albendazole for at least 3 months¹³ and, in the case of large cysts or

those in a location at risk for complications, the resolution is via a surgical approach. If the cyst is in the pancreas, the treatment of choice is surgery in the form of a distal pancreatectomy for lesions of the distal pancreas and pericystectomy for lesions of the pancreatic head.¹⁵ If surgery is not urgent, the suggestion is to indicate albendazole (10–15 mg/kg/day) since 15 days before and up to 1–3 months after the procedure due to the risk for rupture and dissemination of protoscolices.^{1,10,12,15}

The early detection of echinococcosis, especially in low-resource settings, remains necessary to assist in deciding on the most appropriate treatment and to avoid further morbidity and mortality. The most important preventive measures are deworming dogs, not feeding them raw offal, preventing children from being licked by them, and hand-washing before eating.■

REFERENCES

1. Moscatelli G, Freilij H, Altcheh J. Hidatidosis o Echinococcosisquistica. In: Voyer L, Ruvinsky R, Cambiano C. *Pediatría*. 3.ª ed. Buenos Aires: Journal; 2011. Pages 770-4.
2. Dziri C, Dougaz W, Bouasker I. Surgery of the pancreatic cystic echinococcosis: systematic review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2:105.
3. Altcheh J, Moroni S, Moscatelli G, Ballering G, et al. Hidatidosis en pediatría: eficacia del tratamiento médico. XXIII Congreso Mundial de Hidatología. Colonia del sacramento, Uruguay. 9-11 de diciembre de 2009.
4. Honma K, Sasano N, Andoh N, Iwai K. Hepatic alveolar echinococcosis invading pancreas, vertebrae, and spinal cord. *Hum Pathol*. 1982; 13(10):944-6.
5. Zhou RX, Hu HJ, Ma WJ, Jiang Y, Li FY. Alveolar echinococcosis in the head of pancreas: A case report. *Medicina (Baltimore)*. 2018; 97(11):e0072.
6. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop*. 2010; 114(1):1-16.
7. World Health Organization. Echinococcosis. [Accessed on: July 21st, 2021]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis>
8. Argentina. Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Hidatidosis. *Boletín Integrado de Vigilancia*. 2019;SE50(477):78. [Accessed on: July 21st, 2021]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/boletin-integrado-vigilancia-n477.pdf>
9. Chinya A, Khanolkar A, Kumar J, Sinha SK. Isolated hydatid cyst of the pancreas masquerading as pancreatic pseudocyst. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015:bcr2015211307.
10. Moscatelli G, Moroni S, Freilij H, Salgueiro F, et al. A five-year-old child with renal hydatidosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2013; 89(3):554-6.
11. Ferrer Inaebnit E, Molina Romero FX, Segura Sampedro JJ, González Argenté X, Morón Canis JM. A review of the diagnosis and management of liver hydatid cyst. *Rev Esp Enferm Dig*. 2022; 114(1):35-41.
12. Moscatelli G, Abraham Z, Moroni S, Martínez Iriarte E, et al. Hidatidosis pulmonar. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(3):265-6.

13. Moroni S, Moscatelli G, García Bournissen F, González N, et al. Abdominal Cystic Echinococcosis Treated with Albendazole. A Pediatric Cohort Study. *PLoS One*. 2016; 11(9):e0160472.
14. Belhassen-Garcia M, Balboa Arregui Ó, Calabuig-Muñoz E, Carmena D, et al. Executive Summary of the Consensus Statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI), the Spanish Association of Surgeons (AEC), the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR), the Spanish Society of Thoracic Surgery (SECT), the Spanish Society of Vascular and Interventional Radiology (SERVEI), and the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP), on the Management of Cystic Echinococcosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020; 38(6):283-8.
15. Sethi S, Puri SK, Agarwal A. Primary Pancreatic Hydatid: A Rare Cystic Lesion of the Pancreas. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96(4):763-4.

Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Niño de 3 años de edad que fue llevado a consulta por úlcera asintomática en pene, de 8 mm de diámetro y 10 días de evolución. Presentaba un lecho edematoso, limpio, sin adenopatías asociadas. No referían fiebre u otros síntomas adicionales.

Histológicamente, la lesión consistía en infiltrados difusos de células de citoplasma amplio

eosinofílico y núcleos arriñonados. También había algunos eosinófilos. La inmunohistoquímica fue positiva tanto para la proteína S-100 como para CD1a.

¿Cuál es su diagnóstico?

- a Úlcera infecciosa por citomegalovirus (CMV)/ Epstein-Barr (EBV)/herpes simple (HS)/sífilis
- b Úlcera traumática
- c. Histiocitosis

Figura 1. Úlcera asintomática en el pene



Para poder votar ingrese a: <http://www.sap.org.ar/archivos>

PEDIATRICS. 2022 JUN
1;149(6):E2021056164.

Riesgo de infección por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes con asma

Asthma and the risk of SARS-CoV-2 infection among children and adolescents

Rao S, Hurst JH, Zhao C, Goldstein BA, Thomas L, Lang JE, Kelly MS.

RESUMEN

Introducción y objetivos: en EE. UU. ocurrieron más de 6 millones de casos pediátricos del síndrome de infección respiratoria grave por coronavirus 2, pero los factores de riesgo para la infección, permanecen poco definidos.

Métodos: estudio de cohorte retrospectiva de niños de 5 a 17 años atendidos en el Sistema de Salud de la *Duke University*, con domicilio en Durham, Carolina del Norte. Los niños se clasificaron como asmáticos según las definiciones validadas basadas en las historias clínicas electrónicas. La infección por SARS-CoV-2 se identificó con pruebas positivas de PCR sobre muestras respiratorias tomadas entre el 1 de marzo de 2020 y el 30 de septiembre de 2021. Se compararon niños con asma y niños sin asma en relación 1:1, mediante puntajes de tendencia y se usó la regresión de Poisson para evaluar la asociación entre asma y riesgo de infección por SARS-CoV-2.

Resultados: de 46 900 niños, 6324 (13,5 %) tuvieron criterios para asma. Los niños con asma tuvieron mayor probabilidad de ser controlados para infección por SARS-CoV-2 que los niños sin asma (33,3 % vs. 20,9 %, $P < 0,001$). En una cohorte de 12 648 niños, 706 (5,6 %) fueron positivos para infección por SARS-CoV-2, incluyendo 350 (2,8 %) con asma y 356 (2,8 %) sin asma (razón de riesgo 0,98; IC95% 0,85-1,13). No hubo evidencia de modificación de esta asociación por la prescripción de corticosteroides inhalados, antecedentes de exacerbaciones graves o comorbilidades de enfermedades atópicas. Solo un niño con asma requirió hospitalización por la infección por SARS-CoV-2.

Conclusiones: luego de controlar por factores asociados con las pruebas positivas para SARS-CoV-2, se encontró que los niños con asma tienen un riesgo de infección por SARS-CoV-2 similar a los niños sin asma.

COMENTARIO

Los autores concluyen que los niños con asma tienen un riesgo de infección por SARS-CoV-2 similar al de los niños sin asma.

El virus SARS-CoV-2 se adhiere a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (rACE2) facilitada por la escisión proteolítica que producen la proteasa serina 2 de transmembrana (TMPRSS2) y la cathepsina L. En niños, este primer paso está disminuido porque la expresión de los rACE2 en la nariz y en las vías respiratorias es menor que en los adultos, y porque es probable que hayan adquirido inmunidad a los coronavirus comunes que causan enfermedades del tracto respiratorio.^{1,2}

Por qué los niños con asma se vieron menos afectados

La respuesta de la inmunidad innata y adquirida al virus, una disminución del número de rACE2, una regulación en menos de estos receptores favorecida por la inflamación de tipo 2 (T2) y el tratamiento con corticoides inhalados (CI) podrían condicionar el modo en el que el SARS-CoV-2 infecta a niños asmáticos.^{1,2}

En el asma y en otras enfermedades alérgicas la expresión del rACE2 es significativamente menor que en niños sin asma, lo que sugiere un potencial efecto protector de la enfermedad. La inflamación de la vía aérea en el niño con asma es fundamentalmente T2, mediada por interleuquinas (IL) 4, 5 y 13 que regulan la expresión de los rACE2 y TMPRSS2 en las células respiratorias. También se inhibe la producción de IL proinflamatorias (IL-6, TNF- α). El reclutamiento y activación de mastocitos, eosinófilos y basófilos modulan la respuesta del sistema inmunitario frente al SARS-CoV-2. El uso de CI disminuye la expresión de rACE2 y de TMPRSS2 en el esputo. Su rol en la prevención de la infección por SARS-CoV-2 aún no ha sido completamente clarificado.^{1,3}

Hasta la fecha, no hay datos consistentes que sugieran mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con asma bien controlado. El objetivo del manejo del asma mientras exista circulación comunitaria del virus, debe centrarse en optimizar el control y minimizar los riesgos de la exposición viral. La adherencia al tratamiento es perentoria.

Verónica Giubergia 

Pediatra Neumóloga

Servicio de Neumología Hospital Garrahan
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

REFERENCIAS

1. Chatziparasidis G, Kantar A. COVID-19 in Children with Asthma. *Lung*. 2021;199(1):7-12.
2. Liu S, Cao Y, Du T, Zhi Y. Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):693-701.
3. Wang R, Bikov A, Fowler SJ. Treating asthma in the COVID-19 pandemic. *Thorax*. 2020;75(10):822-3.

.ARCH DIS CHILD. 2022 AUG;107(8):740-746.

Diagnóstico de cáncer en niños, adolescentes y adultos jóvenes durante la primera ola de la pandemia por COVID-19: estudio observacional de cohorte con base poblacional en Inglaterra

Childhood, teenage and young adult cancer diagnosis during the first wave of the COVID-19 pandemic: a population-based observational cohort study in England
Saatci D, Oke J, Harnden A, Hippisley-Cox J.

RESUMEN

Objetivo: investigar las trayectorias para el diagnóstico de cáncer en niños, adolescentes y adultos jóvenes durante la primera ola de la pandemia por COVID-19 en Inglaterra.

Métodos: estudio de cohorte con base poblacional. Se utilizó QResearch, una base de datos nacional representativa de la atención primaria y relacionada con los datos de ingreso hospitalario, mortalidad y registro de cáncer, para identificar los casos de cáncer en pacientes de 0-24 años diagnosticados entre el 1 de enero de 2017 y el 15 de agosto de 2020.

Variables de resultado: 1) número de diagnósticos de cáncer por mes, 2) intervalos entre diagnóstico y tratamiento y 3) ingresos a cuidados intensivos relacionados con el cáncer.

Resultados: 2607 niños, adolescentes y adultos jóvenes tuvieron diagnóstico de cáncer entre el 1 de enero de 2017 y el 15 de agosto de 2020; 380 se diagnosticaron durante la pandemia. En general, se observó una reducción del 17 % (IC95%: -28 a -40 %) en la razón de tasas de incidencia de cáncer, durante la pandemia. Los descensos específicos se vieron en el diagnóstico de tumores del sistema nervioso central (-38 %; IC95%: -52 a -21 %) y linfomas (-28 %; IC95%: -45 a -5 %). Además, los tumores de la infancia diagnosticados durante la pandemia tuvieron más probabilidad de necesitar admisión a cuidados intensivos (OR ajustado 2,2; IC95%: 1,33 a 3,47).

La mediana de tiempo hasta el diagnóstico no fue diferente en forma significativa entre los periodos (+4,5 días; IC95%: -20,5 a +29,5) mientras que la mediana hasta el tratamiento fue menor durante la pandemia (-0,7 días; IC95%: -1,1 a -0,3).

Conclusiones: en forma colectiva, nuestros hallazgos de una reducción significativa en el número de cánceres diagnosticados y un aumento de los ingresos a cuidados intensivos proporcionan una visión inicial sobre los cambios que ocurrieron en las trayectorias para el diagnóstico de cáncer en los niños, adolescentes y adultos jóvenes, durante la primera ola de la pandemia.

COMENTARIO

El diagnóstico de cáncer en la población pediátrica (0 a 15 años) muchas veces es subestimado, y causa un importante retraso diagnóstico. En los adolescentes y adultos jóvenes (16 a 24 años) se suma el hecho de que se realizan menos controles de salud y las patologías que padecen son semejantes a las de la población pediátrica (leucemias agudas, tumores primarios del sistema nervioso central, linfomas, sarcomas); las presentaciones y tratamientos son muy diferentes a los prevalentes cánceres de los adultos mayores (carcinomas de mama, pulmón, colon entre otros).

El presente trabajo observacional es un estudio "poblacional" realizado en Inglaterra, a diferencia de los que había hasta la fecha que se referían a pacientes de una institución.¹⁻³ Se describen los diagnósticos de cáncer antes y durante la primera ola de COVID-19 de la población comprendida entre 0 y 24 años de edad. Observaron una disminución significativa en el diagnóstico durante la primera ola de pandemia y que estos pacientes tuvieron más ingresos a terapia intensiva. No hubo diferencias en el intervalo de tiempo desde las primeras consultas por síntomas hasta el diagnóstico de las neoplasias, sin embargo, se encontró acortado el tiempo desde el diagnóstico hasta el comienzo de la terapéutica.

Diego Rosso

Hemato-Oncólogo Pediatra
 Hospital de Niños Dr. P. de Elizalde
 Jefe del Departamento de Pediatría, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires
 Prof. Tit. Reg. Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
 Investigador Clínico Independiente, CONICET

REFERENCIAS

1. Chiaravalli S, Ferrari A, Sironi G, Gattuso G, et al. A collateral effect of the COVID-19 pandemic: delayed diagnosis in pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(10):e28640.
2. Offenbacher R, Knoll MA, Loeb DM. Delayed presentations of pediatric solid tumors at a tertiary care hospital in the Bronx due to COVID-19. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(2):e28615.
3. Jarvis KB, Lind A, LeBlanc M, Rudd E. Observed reduction in the diagnosis of acute lymphoblastic leukaemia in children during the COVID-19 pandemic. *Acta Paediatr*. 2021;110(2):596–7.

Servicio de Cirugía Infantil y Ortopedia
Hospital Emilio Civit (Mendoza)

ILEITIS TERMINAL AGUDA *

POR LOS DRES.

HUMBERTO J. NOTTI

Jefe del Servicio

JOAQUIN JORGE GIUNTA

Médico Agregado

Empezaremos por transcribir la historia clínica resumida del caso que deseamos presentar, para pasar luego a hacer las consideraciones que el mismo nos sugiere.

Se trata del niño J. M. S., de 10 años, domiciliado en esta capital, quien ingresa al Servicio con diagnóstico de apendicitis aguda el 18 de noviembre de 1944 y es dado de alta en observación y tratamiento el 7 de diciembre de 1944.

Entre los antecedentes hereditarios no hay nada de importancia. Respecto de los personales, cabe consignar que padeció coqueluche y sarampión a los siete y nueve años, respectivamente.

Enfermedad actual: Comienza el día anterior al de su ingreso, con dolores localizados en fosa ilíaca derecha, fiebre no controlada y constipación. No presentó náuseas ni vómitos. Este cuadro persistió durante la noche, lo que no le permitió conciliar el sueño, por lo que al día siguiente es llevado a la Asistencia Pública, desde donde lo envían a nuestro Servicio con diagnóstico de apendicitis aguda, para su tratamiento.

Estado actual: Enfermo flaco, 24 kg de peso, de facies lúcida, psiquis normal y correspondiente a la edad. Cabeza: cráneo bien conformado. Cara: boca, diastema de Gaucher; hipertrofia de amígdalas; congestión del istmo de las fauces. Cuello: hipertrofia moderada y difusa de glándula tiroides. Micropoliadenopatías carotídeas y submaxilares bilaterales. Tórax: correspondiente al hábito asténico de Stiller. Aparato respiratorio: nada anormal. Aparato circulatorio: tonos normales. Pulso, 100 por m. de características normales. Abdomen plano, simétrico, con disminución de la excursión respiratoria en su porción infraumbilical. Contractura muscular de defensa en fosa ilíaca derecha, despertando la maniobra exquisito dolor en el punto de Mc Burney. Rovsing, Blumberg y maniobra del psoas, negativas. Temperatura axilar, 37°; rectal, 37°7. Resto del examen, nada de particular.

Con los elementos recogidos del examen clínico y con los antecedentes, se hace diagnóstico de apendicitis aguda y se decide intervenir.

Cirujano: Dr. J. J. Giunta. Ayudantes: Dres. A. Grinfeld y J. Fairman. Anestesia: éter y anhídrido carbónico.

Operación: Incisión de Mc Burney ampliada. Abierto peritoneo, se comprueba que la última porción del ileon presenta un aspecto tumoral, constituido a expensas de sus paredes. Se presenta fusiforme, de 8 cm de largo

* Trabajo presentado en la reunión de la Sociedad Argentina de Pediatría, filial Mendoza, del 15 de agosto de 1947.

a partir de la válvula de Bohuin hacia arriba y 4 cm de diámetro. La consistencia es duro-elástica, de color rojo vivo y se encuentra recubierta por el peritoneo visceral intensamente vascularizado. En el espesor del mesenterio se palpan ganglios infartados, hasta del tamaño de una guinda, de los que se extraen dos para efectuar examen anatómopatológico. Apéndice ileocecal y ciego de aspecto normales. Apendicectomía típica con jareta. Cierre parcial de la pared por planos, dejando drenaje de gasa en rollo por observar sangre persistente.

Tratamiento postoperatorio: Transfusión de sangre total. Calcio. Extracto hepático. Vitaminas.

Exámenes de laboratorio, efectuados en el postoperatorio.

2-XII-44: Eritrosedimentación: 1ª hora, 10 mm; 2ª hora, 26 mm. Índice de Katz, 11,6.

1-XII-44: Kahn negativa.

30-XI-44: Fórmula leucocitaria y recuento globular: Hematíes, 4.500.000 por mm³; leucocitos, 8.000 por mm³. Serie mieloidea, 78 %: neutrófilos, 77 %; eosinófilos, 1 %; basófilos, 0 %. Serie linfoidea, 22 %: linfocitos, 21 %; monocitos, 1 %.

20-XII-44: Informe anatómopatológico de los ganglios mesentéricos. Nos informa el Dr. Oliva Otero: "Linfogranuloma maligno. La estructura ganglionar ha desaparecido casi por completo, borrada por una infiltración celular de gran polimorfismo, entre las que se encuentran frecuentes células de Sternberg uni o binucleadas (tipos I y II de Bianchi)".

Evolución. Deseamos destacar que el enfermo ha sido visto periódicamente por nosotros durante los casi tres años transcurridos hasta la fecha. Durante ese lapso lo hemos seguido desde el punto de vista clínico y le hemos efectuado exámenes radiológicos y de laboratorio.

Exámenes clínicos:

26-V-45: A los seis meses de haber sido dado de alta, concurre al Servicio a nuestro pedido, comprobándose: mejor estado general y de nutrición, 26 kg de peso, vale decir, que ha aumentado 2 kg. Hace una vida completamente normal y se comporta como los niños de su edad.

8-IV-46: Se acentúa la mejoría del estado general y el aumento progresivo de peso. Tiene buen apetito y es resistente para los juegos. Lo notan más aplicado en sus estudios. Hace dos meses presentó dolores en el abdomen, siendo consultado uno de nosotros (Notti), quien hace diagnóstico de síndrome de suboclusión intestinal, que cede con antiespasmódicos y un enema evacuante. Hace un mes vuelve a tener dolores de tipo cólico que ceden por sí solos, sin necesidad de consultar médico. El peso actual es de 30 kg con 700 g. Continúa delgado y pálido. La exploración de su sistema ganglionar arroja lo siguiente: micropoliadenopatías submaxilares, carotídeas, axilares e inguinales bilaterales, sin particularidades especiales, como las que se comprueban en todo niño flaco. El examen del abdomen nos demuestra que el hígado y el bazo están dentro de sus límites normales y que la exploración metódica no nos permite comprobar la existencia de conglomerados ganglionares en la cavidad abdominal. Le colocamos el parche Volmer que resulta negativo.

23-IV-46: No hay variaciones con respecto al examen anterior, sobre todo en lo que se refiere a su sistema ganglionar, hígado y bazo. El peso en la fecha es de 31 kg 520 g.

14-VIII-46: Es visto por uno de nosotros (Giunta), por presentar el

NOTTI - GIUNTA.—ILEITIS TERMINAL AGUDA

111

niño un catarro estacional típico, que cedió a los pocos días con la medicación habitual. Su sistema ganglionar, hígado y bazo no arrojan variaciones.

30-VIII-46: Es consultado uno de nosotros (Giunta), comprobando que el niño padece de una estomatitis catarral febril. El proceso cedió rápidamente con tratamiento tópico y vitaminoterapia.

20-XII-46: Concorre a nuestro pedido, no presentando ninguna novedad.

6-V-47: Se presenta rosado, vivaz. Se van perfilando los caracteres sexuales secundarios. Peso, 37 kg 500 g. Corazón, pulmones, sistema ganglionar, hígado y bazo, nada de particular.

Exámenes radiográficos:

29-XI-44: Radiografía de tórax: no se visualizan adenopatías.

14-III-45: Radiografía de intestino: no se constatan alteraciones del tránsito intestinal.

29-V-45: Radiografía de pulmones. Cisuritis derecha. Discreta acentuación de trama hilear bilateral.

1-VI-45: Radioscopia de intestino. No hay éxtasis ileal.

6-VI-45: Radioscopia de estómago e intestino. A las dos horas de la ingestión se constata evacuación gástrica completa, habiendo pasado el bario a yeyunoíleon, encontrándose la mayor cantidad en las últimas ansas ileales, visualizándose la última porción del íleon, en una extensión de varios centímetros completamente estrechado. La palpación no despierta dolor, siendo el desplazamiento normal.

6-VI-45: Radiografía de intestino. Más o menos una hora y media del examen radioscópico anterior se obtiene la radiografía, comprobándose que buena cantidad de bario ha pasado a cecoascendente, permaneciendo rellenas las últimas ansas ileales. A la altura de la cuarta vértebra lumbar, las ansas ileales describen un semicírculo, cuya concavidad mira hacia la línea media. Impresión: producido por masas ganglionares lumbares.

5-XI-45: Radiografía de tórax. Persiste sin modificaciones la imagen de cisuritis superior. No se constatan adenopatías traqueobrónquicas.

16-IV-46: Radiografía de intestino. A las tres horas de la ingestión del bario se encuentra acumulado en las últimas ansas ileales, pudiendo apreciarse intensos movimientos peristálticos y antiperistálticos en intestino delgado, existiendo una dificultad relativa en el paso por la íleocecal. Por palpación bajo pantalla no despierta dolor. No se visualizan signos que hagan pensar en adenopatías.

8-V-47: Radioscopia y radiografía de intestino. No se observa nada de particular. Tránsito normal. Los informes anteriores pertenecen al Dr. Marra.

Exámenes de laboratorio: Se efectuaron numerosos recuentos y fórmulas sanguíneas, de los que reproducimos uno de ellos, ya que todos nos pusieron de manifiesto alteraciones del mismo tipo, con ligeras variantes cuantitativas de las series roja y blanca.

26-V-45: Fórmula leucocitaria y recuento globular: Hematíes, 4.400.000 por mm³; leucocitos, 20.000 por mm³; granulocitos, 74 %: neutrófilos, 67 %; eosinófilos, 4 %; basófilos, 1 %. Agranulocitos, 26 %: linfocitos, 23 %; monocitos, 3 %.

Neutrofilia segmentada. Moderada anisocitosis y anisocromía.

Como vemos, el cuadro que presentó nuestro enfermo, fué el de una apendicitis aguda catarral, razón por la cual decidimos intervenir de urgencia. Durante el acto quirúrgico fué posible comprobar, con gran

sorpresas, que el apéndice ileocecal estaba indemne y en cambio la existencia de una tumoración en el sector terminal del íleon, acompañada de abundantes adenopatías mesentéricas, proceso que nos hizo sospechar que estábamos en presencia de una ileítis terminal enviando los ganglios extraídos al anatómopatólogo, para despistar algún proceso inflamatorio específico del íleon. El informe anatómopatólogo, tan terminante, informe que ratificó verbalmente en conversación que sostuvimos con él, nos hizo dudar, a tal punto que indicamos una serie de radioterapia profunda.

Por lo tanto, nuestro enfermo debíamos clasificarlo como afectado de una linfogranulomatosis abdominal primitiva a forma gastroentérica, siguiendo la clasificación de las linfogranulomatosis abdominales, que describe Salomón Zabludovich en su trabajo "La linfogranulomatosis abdominal, sus formas clínicas. La forma plástica exudativa peritoneal", aparecido en "El Día Médico" N° 50, del 15 de diciembre de 1941.

Las linfogranulomatosis gastroentéricas presentan tres variedades anatómicas, a saber: a) tumoral; b) infiltrativa, y c) ulcerosa. En nuestro caso, pudo tratarse de una linfogranulomatosis entérica a forma tumoral, descartando las formas infiltrativa y ulcerosa, por razones obvias.

La linfogranulomatosis maligna con esta localización primitiva, no presenta signos patognomónicos y se pone en evidencia por síntomas de tres clases: a) generales; b) locales, y c) de propagación a otras vísceras abdominales.

Síntomas generales: Están representados por fiebre, decaimiento, desmejoramiento progresivo del estado general, alteraciones hemáticas, lesiones cutáneas, etc.

Síntomas locales: Dolores abdominales, meteorismo, vómitos, diarrea, hematemesis, melena, constipación. En la forma tumoral se destacan los síntomas de estenosis intestinal, constipación habitual alternando con cortos períodos diarreicos, etapas de peoría seguidos de mejoría, permitiendo al enfermo una supervivencia notable, a veces, de años.

Síntomas de propagación a otras vísceras abdominales: Esplenomegalia, hepatomegalia o compresión de los órganos por los ganglios regionales infartados. Queremos recalcar que el síntoma constante, que nunca falta, y por lo tanto el más importante de las formas gastrointestinales, es la diarrea pertinaz sobreviniendo por empujes.

Como vemos, la linfogranulomatosis abdominal primitiva no tiene síntomas característicos, por lo que es de diagnóstico difícil.

A continuación vamos a puntualizar algunas de las características de la enfermedad de Hodgkin a localización intestinal y que nos resultarán de interés para dilucidar nuestro caso:

NOTTI - GIUNTA.—ILEITIS TERMINAL AGUDA

113

1º El síndrome mínimo que presenta la enfermedad, cualquiera que sea la localización, está representado por fiebre, anemia y alguna adenopatía visible o accesible a la exploración clínica.

2º La tumoración intestinal en la linfogranulomatosis es de color blancuzco.

3º Las invasiones, por el proceso, de las cadenas ganglionares y de las vísceras se hacen rápidamente.

4º Las adenopatías linfogranulomatosas alcanzan precozmente un volumen considerable, como no lo suelen alcanzar ninguna otra adenopatía de otra naturaleza, a veces hasta del tamaño de un huevo de paloma.

5º Si rápidamente alcanzan las adenopatías gran volumen, con la misma celeridad ocasionan fenómenos de compresión de intestino y de vasos sanguíneos, con los síntomas consiguientes por demás llamativos.

6º Los ganglios se funden precozmente en masas únicas.

De la lectura de la historia clínica, de los análisis de laboratorio, de las radiografías y de la evolución de nuestro enfermo, se desprende lo siguiente:

1º Que no registró antecedentes dignos de mención, con anterioridad al proceso que lo trajo a nuestra consulta, ni fiebre, ni adenopatías, ni desmejoramiento del estado general, etc.

2º Que concurrió a nuestro Servicio por haber enfermado bruscamente, presentando un padecimiento abdominal inflamatorio y no obstructivo, ni alteraciones del tránsito intestinal, ni mucho menos de participación de otras vísceras abdominales en el proceso.

3º Que durante la intervención quirúrgica se comprobó la existencia de una tumoración en el sector terminal del íleon, de aspecto inflamatorio y adenopatías en mesenterio, sin características especiales, del mismo tipo que las que con frecuencia se observan al efectuar una apendicectomía por apendicitis aguda, lo que nos hizo sospechar que estábamos en presencia de una enteritis regional o ileítis terminal. Macroscópicamente descartamos que se haya tratado de una linfogranulomatosis maligna de íleon, teniendo en cuenta que las localizaciones abdominales del proceso, a más de raras, no tienen razón de escapar a las leyes generales que sigue esta afección en otras localizaciones. Encontramos en el mesenterio ganglios linfáticos ligeramente aumentados de volumen y no las grandes adenopatías características de la enfermedad de Hogkin; dichas adenopatías eran por completo independientes unas de otras y contrariamente a las que caracterizan a esa enfermedad en que tienden rápidamente a fundirse en masas únicas. Si la lesión de íleon era linfogranulomatosa, por su volumen hacía suponer que llevaba largo tiempo de evolución y aparte de la sintomatología de orden general que debía haber acompañado a su desarrollo, debimos encontrar ganglios, si no fusionados, por lo menos independientes. Por lo tanto, si las adenopatías no tenían

características linfogranulomatosas y atendiendo que van evolucionando al mismo tiempo que el proceso visceral, la lesión de íleon no era linfogranulomatosa. Nosotros, por lo tanto, sacamos en conclusión que la tumoración de íleon no era debida a una linfogranulomatosis maligna, ni las adenopatías mesentéricas reconocían tal origen. Se nos argumentará que el estudio anatómopatológico de los ganglios extraídos es concluyente en ese sentido, pero nosotros creemos que si las células gigantes observadas por el anatómopatólogo eran células de Sternberg, se comprueba una vez más que la misma no es patognomónica de linfogranulomatosis maligna y que hay linfogranulomatosis maligna sin célula de Sternberg. Para sentar todo el valor diagnóstico que tiene la célula de Sternberg, repitamos lo que dice Varela en su libro "Hematología clínica", edición 1941: "...la célula de Sternberg no es rigurosamente específica de la linfogranulomatosis maligna, se ha encontrado también en la linfogranulomatosis benigna, en los sarcomas y linfosarcomas". Por otra parte, está perfectamente demostrado que hay linfogranulomatosis maligna donde no se descubren células de Sternberg.

4º Que el postoperatorio inmediato y alejado transcurrió sin alterativas desfavorables, salvo dos episodios dolorosos de tipo cólico, a los 16 y 17 meses después de operado, que cedieron rápidamente sin mayor medicación e interpretados como de suboclusión. El estado general mejoró sensiblemente, traducido en aumento de peso y en el mejor aspecto del niño. En los repetidos exámenes que se le efectuaron, no se comprobó adenopatías periféricas ni abdominales y las radiografías nos demostraron la ausencia de adenopatías mediastínicas. El hígado y el bazo no presentaron modificaciones en sucesivos exámenes efectuados durante los tres años transcurridos hasta la fecha, desde que fué visto por nosotros por primera vez. No ha presentado fiebre, decaimiento general, alteraciones hemáticas, lesiones cutáneas, etc., ni síntomas locales, ni generales, ni la evolución de la linfogranulomatosis maligna y la lesión local comprobada durante el acto quirúrgico no presentó las características macroscópicas propias de la linfogranulomatosis, existiendo solamente el examen microscópico en disidencia, al que no atribuimos valor incuestionable por los motivos expuestos precedentemente.

Por estas razones creemos que nuestro enfermito ha padecido de una ileítis terminal y descartamos la linfogranulomatosis maligna a pesar que aún no ha transcurrido el tiempo límite que dan de supervivencia los autores y que se han descripto casos de curación.

Desde 1932, en que fué descripta por Grohn, Ginsberg y Oppenheimer, las observaciones se han ido sucediendo, hasta ser grande la casuística mundial de ileítis terminal reunida hasta la fecha, gracias sobre todo a la escuela norteamericana.

Hemos indagado en el Hospital de Niños de Buenos Aires, sobre los casos que allí se han presentado y tenemos informaciones merced a la

gentileza del Dr. José Pelliza. Así hemos sabido que hasta 1946, hay conocimiento de cinco casos de los Dres. Lagos García y García Díaz que fué motivo de una presentación a la Sociedad Argentina de Pediatría en la sesión del 20 de octubre de 1942 y publicado en "Archivos Argentinos de Pediatría" en el N° 4, de abril de 1943, y tres casos del propio Dr. Pelliza.

A pesar de habersele atribuido sucesivamente origen tuberculoso, alérgico y racial, lo real es que la etiología es por completo desconocida. La frecuencia mayor se observa entre los 15 y los 40 años, siendo más atacado el sexo masculino en la proporción de 3 a 2.

La localización del proceso es variable y ello unido al desconocimiento del agente etiológico, ha dado lugar a las múltiples denominaciones con que se le conoce: ileítis terminal, ileítis regional, enteritis cicatrizante, enteritis crónica ulcerosa, granuloma inespecífico del intestino, ileocolitis combinada.

Clínicamente se describen dos formas de esta enfermedad:

a) Una fase aguda, simulando la apendicitis aguda, acompañada de fiebre, leucocitosis y sensibilidad a la presión en fosa iliaca derecha y a veces una tumoración en el cuadrante inferior derecho del abdomen.

b) Una forma crónica prolongada, con diarrea y cólicos e innación progresiva.

Para concluir, deseamos transcribir lo que dice Burrill B. Crohn en "Terapéutica Médica Moderna", tomo II, pág. 2302, al hablar de tratamiento de la "enteritis cicatrizante e ileítis terminal": "La ileítis aguda se confunde fácilmente con la apendicitis. No se debe intentar la resección en este período, ya que la intervención puede ser seguida de un postoperatorio muy prolongado. *No es raro que cure espontáneamente.* En otros casos progresa hacia la forma crónica común, creando los trayectos fistulosos, en cuyo caso se hace necesaria la intervención quirúrgica en forma de resección".

CONCLUSIÓN: *Nuestro enfermo padeció una ileítis terminal aguda que curó espontáneamente, ya que durante el largo tiempo que llevamos observándolo no ha presentado síntomas de ileítis crónica.*

Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2022

El siguiente listado incluye a los profesionales que realizaron la revisión de los trabajos enviados a *Archivos Argentinos de Pediatría*, desde el 11 de noviembre de 2021 hasta el 12 de diciembre de 2022.

La dirección editorial les agradece profundamente a todos la muy importante tarea realizada y les expresa un especial reconocimiento a su dedicación y responsabilidad.

<i>Alda, Ernesto</i>	<i>Coronel, Ana</i>	<i>González, Natalia</i>
<i>Abeyá Gilardon, Enrique</i>	<i>Costanzo, Mariana</i>	<i>González, Gustavo</i>
<i>Abriata, Graciela</i>	<i>Costa-Romero, Marta</i>	<i>González, Horacio</i>
<i>Agosta, Guillermo</i>	<i>Cuestas, Giselle</i>	<i>Grandi, Carlos</i>
<i>Alfaro Gómez, Emma</i>	<i>Cuttica, Rubén</i>	<i>Grebnicoff, Adriana</i>
<i>Altcheh, Jaime</i>		<i>Grees, Susana</i>
<i>Andrés, María Eugenia</i>	<i>De Grandis, Elizabeth</i>	<i>Grinenco, Sofía</i>
<i>Araujo, María Beatriz</i>	<i>Díaz, Jesica</i>	<i>Grosskopf, Brenda</i>
<i>Arbio, María</i>	<i>Dicembrino, Manuela</i>	<i>Guercio, Gabriela</i>
<i>Arcari, Andrea</i>	<i>Durán, Pablo</i>	<i>Guzmán, Luciana</i>
<i>Arechavala, Alicia</i>	<i>Durán Agüero, Samuel</i>	
<i>Arias Cau, Carolina</i>	<i>Elías Costa, Christian</i>	<i>Heinen, Fernando</i>
<i>Armando, Romina</i>		
<i>Arpí, Lucrecia</i>	<i>Elmeaudy, Patricia</i>	<i>Indart de Arza, Javier</i>
<i>Arruvito, Lourdes</i>	<i>Enseñat, Viviana</i>	<i>Intruvini, Silvia</i>
	<i>Ensinck, Gabriela</i>	<i>Inwentarz, Sandra</i>
<i>Baetti, Silvia</i>	<i>Erazo Torriceli, Ricardo</i>	<i>Iturzaeta, Adriana</i>
<i>Balestracci, Alejandro</i>	<i>Esandi, María Eugenia</i>	
<i>Berberian, Griselda</i>	<i>Euliarte, Cristina</i>	<i>Jofre Pavez, Pamela</i>
<i>Bietti, Julieta</i>	<i>Eulmesekian, Pablo</i>	<i>Jorro Barón, Facundo</i>
<i>Blumenfeld, Alejandro</i>	<i>Exeni, Andrea</i>	<i>Juárez, María del Valle</i>
<i>Boggio Marzet, Christian</i>	<i>Eymann, Alfredo</i>	
<i>Bordino, Lucas</i>		<i>Kleppe, Soledad</i>
<i>Brener Dik, Pablo</i>	<i>Fariña, Diana</i>	<i>Klinger, Daniel</i>
<i>Briatore, Agustina</i>	<i>Fernández, Romina</i>	<i>Kohn Loncarica, Guillermo</i>
<i>Bruno, Miriam</i>	<i>Ferolla, Fausto</i>	<i>Krynski, Laura</i>
<i>Buela, Enrique</i>	<i>Ferreira, Juan Pablo</i>	
<i>Buiarevich, María</i>	<i>Ferrentino, María Sol</i>	<i>Laffargue, Jorge</i>
	<i>Franco, Lorena</i>	<i>Lagrutta, Laura</i>
<i>Cabrerizo, Silvia</i>	<i>Freire, Analía</i>	<i>Lamas, Fernando</i>
<i>Caino, Silvia</i>	<i>Fustiñana, Ana</i>	<i>Lavergne, Marta</i>
<i>Cammarata-Scalisi, Francisco</i>		<i>Le Roy Olivos, Catalina</i>
<i>Canton, Cecilia</i>	<i>Gagneten, Juan</i>	<i>Lejarraga, Horacio</i>
<i>Casanovas, Alejandra</i>	<i>Gaioli, Marisa</i>	<i>Linzoain, Javier</i>
<i>Castilla, Alejandra</i>	<i>Gandsas, Marisa</i>	<i>Lloveras, Susana</i>
<i>Cavagnaro, Felipe</i>	<i>García, Hernán</i>	<i>Lonegro, Leopoldo</i>
<i>Cedola, María Alejandra</i>	<i>Gargiulo, Carlos</i>	<i>Lorusso, Ana María</i>
<i>Chiapero de Gamio, María</i>	<i>Gatica, Cristina</i>	<i>Loza Munarriz, Reyner</i>
<i>Susana</i>	<i>Giglio, Norberto</i>	<i>Lución, María</i>
<i>Ciocca, Mirta</i>	<i>Gigliotti, Emiliano</i>	
<i>Ciruzzi, María Susana</i>	<i>Gil, Stella Maris</i>	<i>Maffey, Alberto</i>
<i>Clerc Berestein, Miguel</i>	<i>Giménez, Vanesa</i>	<i>Marino, Gustavo</i>
<i>Cocucci, Cecilia</i>	<i>Gioseffi, María Laura</i>	<i>Martinez Perea, María del</i>
<i>Cohen Sabban, Judith</i>	<i>Gómez, Karina</i>	<i>Carmen</i>
<i>Cordero, María Laura</i>	<i>González, Fernando</i>	<i>Meritano, Javier</i>

Monges, Soledad
Moratorio, Ximena
Moreno, Laura
Morin, Analía
Muntadas, Javier
Muñoz, Daniela

Nally, Patricia
Núñez, Joia

Orio, Mónica
Ortiz, Gonzalo
Ossorio, Fabiana
Osta, Viviana
Otaño, Lucas

Palladino, Claudia
Parera, Victoria
Pasqualini, Diana
Pawluk, Víctor
Pochetti, Juliana
Prudent, Luis
Pujadas, Mónica

Rabosto, Rocío
Ramonet, Margarita
Ramos Pacheco, María Luz
Rentería, Fernando
Reyes Valenzuela, Gabriela
Ripeau, Diego
Robledo, Viviana
Rodríguez, Verónica
Rodríguez, Estela
Roizen, Mariana
Rosanova, María
Roussos, Adriana
Rowensztein, Hernán
Ruiz, Javier
Ruvinsky, Silvina

Salgado Barreira, Ángel
Saracco, Aldo Sergio
Schbib, Vanina
Schteinschnaider, Ángeles
Seisdedos, Mariana
Sevilla, María Eugenia
Snieg, Sergio
Specola, Norma
Svartz, Alejandra

Tello, Carlos
Tenenbaum, Silvia
Ticona Rendon, Manuel
Torres, Silvio
Torres, Fernando
Trifone, Liliana
Truszkowski, Martín

Uranga, Macarena
Uriarte, Ignacio

Vagni, Rosana
Vanella, Élide
Varela, Mariana
Vecchiarelli, Carmen
Vidaurreta, Santiago
Villena, Rodolfo
Visona, Daniel
Volonte, Pablo

Wahren, Carlos
Waisman, Mónica

Yannelli, Adriana
Yulitta, Horacio

Zafra Anta, Miguel Ángel
Zepeda Toro, Juan
Zubizarreta, Pedro

Colaboradores de la sección *Artículos seleccionados del año 2022*

Los Editores de *Archivos Argentinos de Pediatría* expresamos nuestro agradecimiento a aquellos profesionales que colaboraron con sus comentarios publicados durante el año 2022 y hacen posible la presencia de esta sección.

Arroyo, Hugo A.

Dicembrino, Manuela

Mariani, Gonzalo Luis

Domínguez, Paula

Micheletti, María Belén

Balestracci, Alejandro

Mouesca, Juan Pablo

Boglione, Mariano

Eymann, Alfredo

Bokser, Vivian

Rodríguez, Estela

Gentile, Ángela

Carrascal, María Paola

Sabatelli, Débora

Indart de Arza, Miguel Javier

Torres, Fernando

Reviewers of manuscript received during 2022

The following list includes those who reviewed the manuscripts submitted to *Archivos Argentinos de Pediatría*, from November 11, 2021 to December 12, 2022.

The editorial team deeply thanks all of you for the very important task you have accomplished, with dedication and responsibility.

<i>Alda, Ernesto</i>	<i>Coronel, Ana</i>	<i>González, Natalia</i>
<i>Abeyá Gilardon, Enrique</i>	<i>Costanzo, Mariana</i>	<i>González, Gustavo</i>
<i>Abriata, Graciela</i>	<i>Costa-Romero, Marta</i>	<i>González, Horacio</i>
<i>Agosta, Guillermo</i>	<i>Cuestas, Giselle</i>	<i>Grandi, Carlos</i>
<i>Alfaro Gómez, Emma</i>	<i>Cuttica, Rubén</i>	<i>Grebnicoff, Adriana</i>
<i>Altcheh, Jaime</i>		<i>Grees, Susana</i>
<i>Andrés, María Eugenia</i>	<i>De Grandis, Elizabeth</i>	<i>Grinenco, Sofía</i>
<i>Araujo, María Beatriz</i>	<i>Díaz, Jesica</i>	<i>Grosskopf, Brenda</i>
<i>Arbio, María</i>	<i>Dicembrino, Manuela</i>	<i>Guercio, Gabriela</i>
<i>Arcari, Andrea</i>	<i>Durán, Pablo</i>	<i>Guzmán, Luciana</i>
<i>Arechavala, Alicia</i>	<i>Durán Agüero, Samuel</i>	
<i>Arias Cau, Carolina</i>	<i>Elías Costa, Christian</i>	<i>Heinen, Fernando</i>
<i>Armando, Romina</i>		
<i>Arpí, Lucrecia</i>	<i>Elmeaudy, Patricia</i>	<i>Indart de Arza, Javier</i>
<i>Arruvito, Lourdes</i>	<i>Enseñat, Viviana</i>	<i>Intruvini, Silvia</i>
	<i>Ensinck, Gabriela</i>	<i>Inwentarz, Sandra</i>
<i>Baetti, Silvia</i>	<i>Erazo Torriceli, Ricardo</i>	<i>Iturzaeta, Adriana</i>
<i>Balestracci, Alejandro</i>	<i>Esandi, María Eugenia</i>	
<i>Berberian, Griselda</i>	<i>Euliarte, Cristina</i>	<i>Jofre Pavez, Pamela</i>
<i>Bietti, Julieta</i>	<i>Eulmesekian, Pablo</i>	<i>Jorro Barón, Facundo</i>
<i>Blumenfeld, Alejandro</i>	<i>Exeni, Andrea</i>	<i>Juárez, María del Valle</i>
<i>Boggio Marzet, Christian</i>	<i>Eymann, Alfredo</i>	
<i>Bordino, Lucas</i>		<i>Kleppe, Soledad</i>
<i>Brener Dik, Pablo</i>	<i>Fariña, Diana</i>	<i>Klinger, Daniel</i>
<i>Briatore, Agustina</i>	<i>Fernández, Romina</i>	<i>Kohn Loncarica, Guillermo</i>
<i>Bruno, Miriam</i>	<i>Ferolla, Fausto</i>	<i>Krynski, Laura</i>
<i>Buela, Enrique</i>	<i>Ferreira, Juan Pablo</i>	
<i>Buiarevich, María</i>	<i>Ferentino, María Sol</i>	<i>Laffargue, Jorge</i>
	<i>Franco, Lorena</i>	<i>Lagrutta, Laura</i>
<i>Cabrerizo, Silvia</i>	<i>Freire, Analía</i>	<i>Lamas, Fernando</i>
<i>Caino, Silvia</i>	<i>Fustiñana, Ana</i>	<i>Lavergne, Marta</i>
<i>Cammarata-Scalisi, Francisco</i>		<i>Le Roy Olivos, Catalina</i>
<i>Canton, Cecilia</i>	<i>Gagneten, Juan</i>	<i>Lejarraga, Horacio</i>
<i>Casanovas, Alejandra</i>	<i>Gaioli, Marisa</i>	<i>Linzoain, Javier</i>
<i>Castilla, Alejandra</i>	<i>Gandsas, Marisa</i>	<i>Lloveras, Susana</i>
<i>Cavagnaro, Felipe</i>	<i>García, Hernán</i>	<i>Lonegro, Leopoldo</i>
<i>Cedola, María Alejandra</i>	<i>Gargiulo, Carlos</i>	<i>Lorusso, Ana María</i>
<i>Chiapero de Gamio, María</i>	<i>Gatica, Cristina</i>	<i>Loza Munarriz, Reyner</i>
<i>Susana</i>	<i>Giglio, Norberto</i>	<i>Lución, María</i>
<i>Ciocca, Mirta</i>	<i>Gigliotti, Emiliano</i>	
<i>Ciruzzi, María Susana</i>	<i>Gil, Stella Maris</i>	<i>Maffey, Alberto</i>
<i>Clerc Berestein, Miguel</i>	<i>Giménez, Vanesa</i>	<i>Marino, Gustavo</i>
<i>Cocucci, Cecilia</i>	<i>Gioseffi, María Laura</i>	<i>Martinez Perea, María del</i>
<i>Cohen Sabban, Judith</i>	<i>Gómez, Karina</i>	<i>Carmen</i>
<i>Cordero, María Laura</i>	<i>González, Fernando</i>	<i>Meritano, Javier</i>

Monges, Soledad
Moratorio, Ximena
Moreno, Laura
Morin, Analia
Muntadas, Javier
Muñoz, Daniela

Nally, Patricia
Núñez, Joia

Orio, Mónica
Ortiz, Gonzalo
Ossorio, Fabiana
Osta, Viviana
Otaño, Lucas

Palladino, Claudia
Parera, Victoria
Pasqualini, Diana
Pawluk, Víctor
Pochetti, Juliana
Prudent, Luis
Pujadas, Mónica

Rabosto, Rocío
Ramonet, Margarita
Ramos Pacheco, María Luz
Rentería, Fernando
Reyes Valenzuela, Gabriela
Ripeau, Diego
Robledo, Viviana
Rodríguez, Verónica
Rodríguez, Estela
Roizen, Mariana
Rosanova, María
Roussos, Adriana
Rowensztein, Hernán
Ruiz, Javier
Ruvinsky, Silvina

Salgado Barreira, Ángel
Saracco, Aldo Sergio
Schbib, Vanina
Schteinschnaider, Ángeles
Seisdedos, Mariana
Sevilla, María Eugenia
Snieg, Sergio
Specola, Norma
Svartz, Alejandra

Tello, Carlos
Tenenbaum, Silvia
Ticona Rendon, Manuel
Torres, Silvio
Torres, Fernando
Trifone, Liliana
Truszkowski, Martín

Uranga, Macarena
Uriarte, Ignacio

Vagni, Rosana
Vanella, Élide
Varela, Mariana
Vecchiarelli, Carmen
Vidaurreta, Santiago
Villena, Rodolfo
Visona, Daniel
Volonte, Pablo

Wahren, Carlos
Waisman, Mónica

Yannelli, Adriana
Yulitta, Horacio

Zafra Anta, Miguel Ángel
Zepeda Toro, Juan
Zubizarreta, Pedro

Contributors for the 2022 *Selected Articles* section

The *Archivos Argentinos de Pediatría* editorial team deeply thanks those authors who collaborate with their comments published during 2022, making possible this section.

Arroyo, Hugo A.

Dicembrino, Manuela

Mariani, Gonzalo Luis

Domínguez, Paula

Micheletti, María Belén

Balestracci, Alejandro

Mouesca, Juan Pablo

Boglione, Mariano

Eymann, Alfredo

Bokser, Vivian

Rodríguez, Estela

Gentile, Ángela

Carrascal, María Paola

Indart de Arza, Miguel Javier

Sabatelli, Débora

Torres, Fernando

Recomendaciones para el cuidado, prevención de infecciones y quimioprofilaxis en los errores innatos de la inmunidad

Recommendations for care, prevention of infections and chemoprophylaxis in inborn errors of immunity

Mariana Villa^a , Claudia Merhar^a , Elma Nieves^a , Alejandro Palma^a, Daniela Di Giovanni^a, Julio C. Orellana^a , Víctor C. Skrie^a , Andrea Gómez Raccio^a, Ileana Moreira^a , Analía G. Seminario^a, Lucia Sposito^a, Verónica Anastasio^a, Claudio Cantisano^a, Héctor Díaz^a, Lorena Reigaraz^a, Miguel Galicchio^a , Diana Liberatore^a , Liliana Bezrodnik^a , Siglen Aquiri Gómez^a, Jesica Triguy^a, Sonia M. Peña^a, Ana L. Tolín^a, Ignacio L. Uriarte^a , Liliana Castro Zorilla^a , Silvina Ruvinsky^b, Gabriela Ensínck^b, Diana Cabanillas^a , María N. Tahuil^a 

RESUMEN

Los errores innatos de la inmunidad (EII), antes llamados inmunodeficiencias primarias (IDP), son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos con defectos en uno o más componentes del sistema inmune. Los pacientes afectados por EII presentan aumentada susceptibilidad a microorganismos únicos o múltiples que se manifestará con infecciones recurrentes de diferente tipo y gravedad dependiendo del tipo de la localización del defecto.

La prevención de infecciones es uno de los pilares fundamentales en el abordaje integral de los pacientes con EII. En este trabajo se resumen las conclusiones consensuadas en el Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría, sobre la base de la revisión de la evidencia disponible, respecto a los principios esenciales para el cuidado, la prevención de infecciones y la quimioprofilaxis en los errores innatos de la inmunidad para la orientación del pediatra y especialista dedicados al seguimiento de estas enfermedades.

Palabras clave: enfermedades del sistema inmune, congénito; profilaxis antibiótica; infecciones.

ABSTRACT

Inborn errors of immunity, previously named primary immunodeficiency are a heterogeneous group of genetic defects of different components of the immune system.

Patients present high susceptibility to an only or several microorganisms, developing recurrent infections; the severity is related to the specific genetic type of immunity defect.

The main strategy on the management of these illness is the prevention of infections.

These consensus guidelines made by the Pediatric Immunology Work Group of *Sociedad Argentina de Pediatría*, give main approaches of infection prevention in order to provide a useful tool for all practitioners who are involved in the management of these patients, based on scientific evidence and broad consensus of a specialized panel expert.

Key words: immune system diseases, congenital; antibiotic prophylaxis; infections.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02885>

Cómo citar: Villa M, Merhar C, Nieves E, Palma A, et al. Recomendaciones para el cuidado, prevención de infecciones y quimioprofilaxis en los errores innatos de la inmunidad. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202885.

^a Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría; ^b Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia para Mariana Villa: marianave@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 8-10-2022

Aceptado: 9-11-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos de la inmunidad (EII), antes llamados inmunodeficiencias primarias (IDP), son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos con defectos en uno o más componentes del sistema inmune.

Estas alteraciones pueden ocurrir en los componentes de la inmunidad adaptativa (linfocitos T, linfocitos B) o de la inmunidad innata (fagocitos, proteínas del sistema complemento, receptores tipo Toll, etc.).

En la actualidad, se han identificado más de 400 entidades. La incidencia global es de 1:5000/10 000 nacidos vivos (IUIS: International Union Immunology Society 2019), pero esta varía según el tipo de defecto, la edad, el sexo y la ubicación geográfica; por lo que la frecuencia puede ir desde un solo paciente descripto hasta 1:500 caucásicos, como sucede con la deficiencia selectiva de IgA.^{1,2}

La quimioprofilaxis es útil y eficaz, pues modifica el pronóstico y la evolución en algunos pacientes. Debe adecuarse al tipo de EII, a la susceptibilidad específica para cada germen y a la tolerancia del individuo.

La bibliografía sobre este tema es escasa; no existen en la actualidad estudios clínicos controlados que avalen las recomendaciones.³

En este trabajo se resumen las conclusiones consensuadas en el Grupo de Trabajo Inmunología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría respecto a los principios esenciales para el cuidado, la prevención de infecciones y la quimioprofilaxis en pacientes con EII.¹⁻⁴

MEDIDAS PREVENTIVAS GENERALES

Las siguientes medidas generales de higiene y cuidados de la salud se recomiendan para todos los pacientes con EII, desde el momento del diagnóstico, durante la niñez y la adultez.

- Medidas de higiene corporal:
 - Lavado frecuente de manos con jabón o soluciones de base alcohólica.
 - Mantenimiento de uñas cortas y limpias.
 - Higiene dental con cepillo blando.
- Medidas de higiene de alimentos:
 - Preparación de alimentos con manos limpias.
 - Uso de utensilios y tablas separadas para carnes crudas.
 - Lavado exhaustivo de frutas y verduras.
 - Ingesta de agua potable.
- Medidas ambientales:
 - Evitar áreas en construcción.

- Evitar la aerosolización de partículas y la humedad.
- Evitar la exposición al humo de cigarrillo.
- Recomendar pisos, elementos de decoración y juguetes fáciles de desinfectar y que no retengan polvo.
- Mascotas:
 - Control veterinario estricto.
 - Desparasitación frecuente.
 - Alimentación con preparados comerciales o alimentos cocidos.
- Vacunación: el consenso de vacunas en huéspedes con EII provee información general y particular respecto a las vacunas recomendadas y contraindicadas en cada grupo de pacientes.
- Recomendaciones generales:
 - Vacunación completa de convivientes acorde al calendario nacional.
 - Vacunación antigripal anual y esquema completo de vacunas para SARS-CoV-2 acorde a lineamientos vigentes del Ministerio de Salud, en pacientes y convivientes.

CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

Inmunodeficiencias combinadas

Son un grupo de enfermedades genéticas que se caracterizan por profundas deficiencias en el recuento y/o función de linfocitos T, con o sin repercusión en el número de linfocitos B y de células NK, dependiendo del defecto genético y las vías de señalización implicadas.

De acuerdo al grado de gravedad del compromiso del linfocito T, pueden observarse grados variables de afectación de la inmunidad mediada por el linfocito B (es decir, mediada por anticuerpos).

El compromiso celular se evalúa, principalmente, a través de las subpoblaciones linfocitarias con énfasis en el compartimento T, lo cual incluye la determinación de los valores relativos y absolutos de los linfocitos T (CD3) y, a su vez, dentro de estos el valor de los linfocitos T CD4 y CD8.

Es de utilidad también evaluar la producción de linfocitos T a nivel del timo, a través del porcentaje de linfocitos T *naïve* (o vírgenes) en sangre periférica, o valorar la respuesta proliferativa frente a distintos mitógenos y antígenos, entre los cuales el más usado en la práctica es la respuesta a fitohemaglutinina (PHA).

Los pacientes se presentan desde temprana

edad con infecciones causadas por organismos oportunistas, diarrea crónica, falla de medro o injerto versus huésped de células T maternas. Pacientes con mutaciones hipomórficas pueden manifestarse más allá del año de vida.

Además de eventos infecciosos, pueden presentarse manifestaciones inflamatorias, alérgicas, autoinmunidad y/o enfermedad linfoproliferativa benigna o maligna.

Según el defecto genético subyacente, los pacientes pueden presentar diferentes características sindrómicas asociadas, como por ejemplo microcefalia, talla baja, displasia ectodérmica, verrugas, candidiasis mucocutánea crónica, o defectos cardíacos.

RECOMENDACIONES GENERALES

Si el paciente requiere la infusión de productos hemoderivados, estos deben ser irradiados (por el riesgo de reacción de injerto contra huésped) y filtrados para evitar la transmisión de citomegalovirus (CMV).

Están absolutamente contraindicadas las vacunas de gérmenes vivos en estos pacientes.

Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG, también llamada SCID según sus siglas en inglés) es una de las formas más graves de EI y constituye una urgencia inmunológica. Bajo esta denominación se incluye una serie de defectos genéticos que producen un bloqueo temprano y profundo en la diferenciación del linfocito T. Como consecuencia, hay una ausencia de la inmunidad mediada por este. A su vez, se acompaña de compromiso de la inmunidad mediada por los linfocitos B, que pueden estar afectados en forma intrínseca o bien como consecuencia de la falta de colaboración del linfocito (o ambas). El compromiso de las células NK es variable, dependiendo del defecto genético.

En sus formas clásicas, se define a la IDCG como un recuento de linfocitos T autólogos $<300/\text{mm}^3$ y una respuesta proliferativa a mitógenos (fitohemaglutinina o PHA) $<10\%$ del control normal.^{5,6}

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y la terapia génica son las únicas opciones terapéuticas curativas. Si los pacientes no son diagnosticados de forma oportuna y derivados rápidamente a centros de trasplante, estos fallecen antes del año de edad debido a las infecciones graves que presentan. Es por ello que numerosos países emplean cribado

neonatal para detectar la IDCG tempranamente, ya que el diagnóstico y tratamiento precoz mejoran el pronóstico.^{6,7}

Ante la sospecha de IDCG, deben implementarse inmediatamente las medidas terapéuticas y de cuidados generales.

Cuidados especiales en pacientes con IDCG

- Suspender el calendario nacional de vacunación.
- Aislamiento estricto. Es fundamental evitar el contacto con personas que presenten síntomas sugestivos de infección. El aislamiento puede realizarse en el domicilio si se dan las condiciones adecuadas; también puede realizarse en el entorno hospitalario, pero existen riesgos de infecciones nosocomiales. Dónde se realiza el aislamiento es controversial^{7,8} y está sujeto al criterio médico y a las condiciones sociales del paciente. De realizarse en el hospital, el personal debe utilizar equipo de protección personal (EPP) y usar (de haberlas) habitaciones con presión positiva.⁸
- Precauciones universales: estricto lavado de manos y fómites, y utilización de barbijo quirúrgico.
- Evaluar estado de exposición previa a CMV de la madre mediante el uso de serología IgM e IgG; si esta es positiva, suspender lactancia materna.
- Proveer soporte nutricional adecuado. Debe haber un adecuado aporte calórico y de ser necesario debe utilizarse nutrición parenteral si existen sospechas de pérdida calórica por vía intestinal.⁷
- Medidas de profilaxis antimicrobiana:
 1. Terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana a dosis sustitutiva: puede ser intravenosa (IGIV) 600-800 mg/kg cada 21/28 días o subcutánea (IGSC) 100-200 mg/kg por semana o su equivalente dividido en 3 dosis.
 2. En todos los pacientes vacunados con BCG, se recomienda búsqueda exhaustiva de diseminación (lavados gástricos $\times 3$, hemocultivos para micobacterias, urocultivo para micobacterias) e iniciar tratamiento con 3 fármacos de tratarse de enfermedad local/regional o 4-5 fármacos de tratarse de enfermedad diseminada (2 de ellos por vía parenteral). La combinación más usada es isoniazida 10 mg/kg/día + rifampicina 20 mg/kg/día + etambutol; en el caso de

presentarse enfermedad diseminada, se agrega una quinolona (por ejemplo: levofloxacina 10 mg/kg/día intravenosa/vía oral) y un aminoglucósido (por ejemplo, amikacina 7,5-15 mg/kg/día intravenosa).^{9,10}

3. Todos los pacientes deben iniciar profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci* con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX o cotrimoxazol) 5 mg/kg/día trisemanal. En caso de alergia al TMP-SMX o en caso de tratarse de un neonato, puede indicarse pentamidina inhalada o intravenosa 4 mg/kg mensual en menores de 5 años (dosis máxima: 300 mg).^{7,8}
4. Todos los pacientes deben iniciar profilaxis frente a *Candida*. Se realiza con fluconazol 5 mg/kg/día (única dosis diaria).⁸
5. Profilaxis para virus sincicial respiratorio (VSR): palivizumab 15 mg/kg intramuscular mensual, administrada una vez al mes durante los períodos previstos en que exista riesgo de infección por VSR.⁷
6. La profilaxis para la primo infección por los virus del herpes simple/varicela zóster de inicio es controvertida y no realizada por todos los centros.⁸ Puede utilizarse aciclovir 80 mg/kg/día vía oral (máximo 800 mg) en 3 tomas o valganciclovir vía oral 20 mg/kg cada 12 horas.
Se sugiere estricto control de PCR (cargas virales) para evaluar infecciones virales asintomáticas entre ellas adenovirus, virus del herpes humano-6, CMV y virus Epstein-Barr; de documentarse infección, debe realizarse tratamiento antiviral enérgico.⁷

INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS NO GRAVES

Síndrome hiper-IgM ligado al X

Se trata de una inmunodeficiencia combinada por deficiencia en CD40L y es la forma más prevalente de síndrome hiper-IgM, el cual se define por concentraciones séricas normales o elevadas de inmunoglobulina M (IgM) junto con bajos niveles de inmunoglobulina G (IgG), inmunoglobulina A (IgA) e inmunoglobulina E (IgE). Además de la deficiencia humoral, presenta deficiencia celular con susceptibilidad a *P. jiroveci* y *Cryptosporidium parvum* principalmente, y menos frecuentemente por *Leishmania* y *Cryptococcus neoformans*.⁷ Es particularmente importante la colangitis esclerosante que estos pacientes pueden presentar por *Cryptosporidium* y determina su pronóstico, ya que una vez adquirido es extremadamente difícil de erradicar

y lleva a la falla hepática progresivamente.⁷

En los últimos años se ha documentado un 80 % de sobrevida pos-TCPH, sobre todo cuando se realiza en forma temprana y cuando aún no se ha desarrollado daño de órgano blanco (particularmente daño hepático por *Cryptosporidium*), por lo cual el tratamiento curativo se constituye como una opción, aunque no siempre aplicable a todos los pacientes (se requieren estudios para comparar ambas modalidades).¹¹

Desde el punto de vista hematológico, los pacientes también presentan neutropenia con excelente respuesta a factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF); además suelen presentar eosinofilia.

Independientemente de realizarse o no el TCPH, las medidas para tomar al momento del diagnóstico son las siguientes:

1. Por deficiencia mediada por anticuerpos:
 - Todos los pacientes deben realizar terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana a dosis sustitutiva: intravenosa 600-800 mg/kg cada 21/28 días o subcutánea 100-200 mg/kg por semana o su equivalente dividido en 3 dosis.
 - Se suspende el calendario de inmunizaciones, excepto la vacuna contra gripe y la vacuna contra COVID-19. Si bien se considera al síndrome hiper-IgM ligado al X como una inmunodeficiencia combinada, podría haber una respuesta residual que podría ser beneficiosa en este grupo.
2. Por deficiencia celular: Todos los pacientes deben iniciar profilaxis contra *P. jiroveci* con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX o cotrimoxazol) 5 mg/kg/día trisemanal. En caso de alergia al TMP-SMX o en caso de tratarse de un neonato, puede indicarse pentamidina inhalada o endovenosa 4 mg/kg mensual en menores de 5 años (dosis máxima: 300 mg).⁷ La profilaxis antifúngica no es de rutina, pero puede considerarse en casos individualizados.¹²
3. Por el riesgo de enfermedad hepática por *Cryptosporidium*:
 - Dado que el agua es una fuente de contagio (por ejemplo, de piletas, fuentes, lagos, ríos), se recomienda consumir solamente agua previamente hervida o filtrada con osmosis reversa y filtros con poros de 1 µm de tamaño. Otra opción (cuando es posible económicamente)

es solo consumir agua mineral. No se recomienda la natación debido a la supervivencia prolongada del parásito en agua contaminada y su alta resistencia al cloro. Los animales pueden ser portadores de este parásito, por lo tanto, se sugiere un estricto control veterinario de las mascotas y evitar el contacto con animales de granja, especialmente cabras y corderos. La decisión de tener una mascota debe ser evaluada cuidadosamente, ya que gatos y perros pueden ser infectados por *Cryptosporidium*.

- Se contraindican los vegetales crudos; los alimentos deben ser cocidos, pasteurizados o envasados.
 - La profilaxis con azitromicina no está estandarizada y no se recomienda de rutina.
 - Se sugiere monitoreo de enzimas y función hepática en forma frecuente.
4. Por neutropenia:
- Se sugiere seguimiento hematológico en caso de requerir tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF pos sus siglas en inglés) por neutropenia crónica grave o sintomática (úlceras orales, infecciones recurrentes pese a suplementación con inmunoglobulina).

Ataxia telangiectasia

Se trata de un trastorno autosómico recesivo incluido dentro de los síndromes de ruptura cromosómica con inestabilidad genómica. Se debe a un defecto en la reparación del ADN (gen *ATM*). Se caracteriza por ataxia cerebelosa, anomalías cutáneas, telangiectasias oculocutáneas, alta incidencia de patología oncológica e inmunodeficiencia que puede ser progresiva en alrededor del 15 % de los casos (entre otras manifestaciones). Es característico el aumento sostenido de los niveles de alfa-fetoproteína.

El grado de inmunodeficiencia es variable y en general esta no es grave. En cuanto a la inmunidad mediada por anticuerpos, el hallazgo más frecuente es la deficiencia selectiva de IgA, pero también puede existir hipogamaglobulinemia de los otros isotipos o un perfil hiper-IgM (IgG, IgA e IgE disminuidas e IgM normal o aumentada). Se ha documentado también mala respuesta a antígenos polisacáridos.⁷

Puede presentar también deficiencia

celular, pero no es frecuente que se presenten infecciones oportunistas.^{7,13}

No cuenta actualmente con tratamiento curativo. Desde el punto de vista inmunológico, se realiza tratamiento de sostén:

1. Por deficiencia mediada por anticuerpos: se recomienda evaluar periódicamente niveles de inmunoglobulinas y respuesta a antígenos proteicos y polisacáridos, al ser este compromiso variable. De constatare infecciones recurrentes, hipogamaglobulinemia y/o mala respuesta a dichos antígenos, los pacientes deben recibir terapia de reemplazo con IGIV 600-800 mg/kg cada 21/28 días o IGSC 100-200 mg/kg por semana o su equivalente dividido en 3 dosis. Se sugiere su inicio temprano de haber signos de inmunodeficiencia humoral para prevenir daño pulmonar. De presentarse bronquiectasias, también puede considerarse la profilaxis con azitromicina 5 mg/kg/día trisemanal.
2. En caso de compromiso celular (evaluado por subpoblaciones linfocitarias, incluidos linfocitos T *naïve*, y proliferaciones linfocitarias), se debe indicar quimioprofilaxis para *P. jirovecii* con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX o cotrimoxazol) 5 mg/kg/día trisemanal. En caso de alergia al TMP-SMX o en caso de tratarse de un neonato, puede indicarse pentamidina inhalada o intravenosa 4 mg/kg mensual en menores de 5 años (dosis máxima: 300 mg).⁷ Sin embargo, es importante destacar que, a diferencia de otras entidades, la neumonía por *P. jirovecii* no es un hallazgo común en ataxia-telangiectasia, como ha sido demostrado en diferentes cohortes.¹³ La profilaxis antifúngica no es de rutina, pero puede considerarse en casos individualizados con candidiasis a repetición (más frecuente en pacientes linfopénicos).¹³
3. Dada la radiosensibilidad que presentan estos pacientes, se recomienda limitar la exposición a rayos X y al sol, y enfatizar la necesidad de uso de protector solar. Se recomienda no utilizar rayos X, a menos que realizarlos tenga repercusión en decisiones ligadas al tratamiento y las imágenes no puedan ser obtenidas de otra forma.
4. Las vacunas no están estrictamente contraindicadas en este síndrome. Debe evaluarse su administración de acuerdo a la presencia de deficiencia humoral y/o celular.⁷ Se recomienda aun así la vacunación anual

contra gripe y seguir las regulaciones vigentes respecto a vacunas para COVID-19.

5. El seguimiento de los pacientes con ataxia-telangiectasia es multidisciplinario. Se sugiere:⁷

- Hemograma, lactato-deshidrogenasa (LDH) y ácido úrico anual (pesquisa de neoplasias).
- Evaluación dermatológica anual.
- Evaluación de la función pulmonar en forma anual o más frecuente de acuerdo a la evolución clínica.
- Glucemia anual para pesquisa de diabetes (riesgo aumentado de diabetes tipo II).
- Evaluación ortopédica anual para pesquisar escoliosis.
- Terapia ocupacional.

Síndrome de Di George

Abarca un grupo heterogéneo de pacientes con grados variables de dismorfismo facial, cardiopatía congénita, anomalías velopalatinas e hipoplasia de glándulas paratiroides e hipoplasia del timo con inmunodeficiencia o sin ella. La mayoría presenta una microdelección heterocigota en el cromosoma 22q11.2.

El compromiso inmunológico es variable, predominantemente celular. En este sentido la indicación de la inmunización dependerá de dicho compromiso, por lo tanto, recomendamos seguir el Consenso sobre actualización de Inmunizaciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.S20>

En caso de compromiso celular, se debe indicar quimioprofilaxis para *P. jirovecii* según *Tabla 1*.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X caracterizada por microtrombocitopenia, eccema, infecciones recurrentes, autoinmunidad y neoplasias hematológicas. Presentan susceptibilidad a

infecciones bacterianas, virales (especialmente los virus del grupo herpes)¹⁴ y fúngicas.

Existe un espectro variable de presentación de la enfermedad: desde leve, que cursa solo con trombocitopenia (trombocitopenia ligada al X) a grave, con manifestaciones autoinmunes graves y/o neoplasias malignas; puede progresar de una forma a la otra a lo largo del tiempo.⁷

Dado que se trata de una inmunodeficiencia combinada, el tratamiento curativo del síndrome de Wiskott-Aldrich es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Hasta que este se lleve a cabo, se debe implementar:

1. Suplementación IGIV o IGSC. Todos los pacientes con este EI comienzan un tratamiento de reemplazo de inmunoglobulina en el momento del diagnóstico, incluso si los niveles de inmunoglobulina total y las respuestas a las vacunas están en el rango normal, por lo cual la normalidad en los títulos séricos de IgG no debe influenciar la decisión de iniciarla. La inmunoglobulina puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea, aun pese a la trombocitopenia.¹⁵ Los padres pueden ser capacitados para administrar la inmunoglobulina subcutánea en su domicilio semanalmente y, a pesar de la trombocitopenia grave, no se han encontrado dificultades significativas de sangrados o hematomas en pacientes que la realizan.¹⁶
2. Se contraindican las vacunas del calendario, excepto la vacuna antigripal anual y vacuna COVID-19.
3. Por déficit celular:
 - Quimioprofilaxis para *P. jirovecii* con TMP-SMX 5 mg/kg/día trisemanal (dosis máxima: 160 mg/día).¹⁵ En caso de alergia al TMP-SMX, puede indicarse pentamidina inhalada 4 mg/kg mensual en menores de 5 años (dosis máxima: 300 mg), o 300 mg/dosis en mayores de 5 años.
 - Puede realizarse profilaxis frente a otros gérmenes, por ejemplo, virus del grupo

TABLA 1. Criterios de compromiso celular para indicación de quimioprofilaxis para *Pneumocystis jirovecii*

Respuesta proliferativa a PHA < -2 DE (<40 000 cpm) o
<1 año: linfocitos T CD4(+) <1500/mm ³
1-2 años: linfocitos T CD4(+) <1000/mm ³
2-5 años: linfocitos T CD4(+) <500/mm ³
6-12 años: linfocitos T CD4(+) <250 /mm ³

PHA: fitohemaglutinina; DE: desviación estándar; cpm: copias por minuto.

herpes, utilizando aciclovir para virus del herpes simple y varicela, o valganciclovir para CMV, pero esto será individualizado, no de rutina.¹⁶ En caso de exposición al virus varicela zóster, se considera al paciente protegido por la inmunoglobulina hasta 3 semanas después de la infusión intravenosa. Se recomienda aciclovir 80 mg/kg/día vía oral a partir del 7.º día posterior al contacto, durante 5-7 días.

- Para evitar la infección por CMV, suspender la lactancia materna en caso de que se constate IgG/IgM positiva en la madre.
 - De requerir transfusiones de hemoderivados, estas deben ser filtradas y leucorreducidas.¹⁵
4. Por trombocitopenia:
- Se desaconseja la transfusión de plaquetas, a menos que se presente un sangrado grave (traumatismo encefalocraneal) o incoercible (gastrointestinal o de otro tipo). Se intenta evitar la sensibilización frente a antígenos plaquetarios o antígenos HLA que podrían complicar el curso del trasplante.¹⁶
 - Los padres deben recibir consejos generales sobre cómo evitar actividades de alto riesgo, como deportes de contacto, y buscar una evaluación médica inmediata para cualquier lesión importante en la cabeza. Si bien recomendamos el uso apropiado de cascos para actividades como andar en patineta, no recomendamos casco protector para actividades diarias para los niños pequeños que aprenden a caminar, en parte debido al incumplimiento y al estigma, y porque consideramos que este riesgo es bajo.¹⁶
 - En caso de epistaxis de difícil manejo, puede recurrirse a la utilización de ácido tranexámico tópico (formulación intravenosa) para detener el sangrado.¹⁶
 - El uso de agonistas de plaquetas es controvertido. Mientras ciertos autores no lo recomiendan,¹⁶ otros sugieren que ciertos pacientes podrían beneficiarse.¹⁵ Dada su respuesta variable, su utilización debe ser individualizada y no es de rutina su indicación.¹⁷
5. Por dermatitis atópica: se recomienda seguimiento dermatológico. Los agentes emolientes son claves en el tratamiento de esta entidad. También pueden utilizarse

corticoides tópicos de alta potencia o inhibidores de calcineurina tópicos (como tacrolimus) según el caso; se desaconseja el uso de corticoides sistémicos.¹⁸

6. Por autoinmunidad: el tratamiento de las comorbilidades autoinmunes no difiere del realizado para otras entidades. Es frecuente el caso de nefropatía por IgA como complicación autoinmune, por lo que se sugiere periódicamente la evaluación de proteinuria, toma de tensión arterial y medición de creatinina periódicamente en estos pacientes.¹⁶
7. Por malignidad: vigilancia en cuanto a la aparición de adenomegalias o esplenomegalia en forma periódica. En caso de presentarse estos hallazgos, se sugiere la realización de ecografía. De encontrarse una alteración en la ecoestructura ganglionar, se sugiere explorar con biopsia y cultivo en forma temprana, ya que pueden observarse infecciones atípicas, así como también neoplasias. De no encontrarse alteración en la arquitectura ganglionar, puede realizarse una prueba terapéutica con amoxicilina-clavulánico y reevaluar 2 semanas después. Si presenta neoplasia, suelen seguirse los protocolos usuales.¹⁶

Hipoplasia cartilago-pelo

Es una inmunodeficiencia sindrómica, autosómica recesiva, asociada a displasia esquelética específicamente displasia metafisaria. Debe hacer sospechar su diagnóstico la baja talla patológica asociada a extremidades cortas. El pelo, las cejas y las pestañas pueden ser escasos, finos, blancos o amarillentos. Se asocia también a esta entidad la presencia de enfermedad de Hirschsprung. La mayoría de estos pacientes presenta inmunodeficiencia y consecuente susceptibilidad a infecciones.

El grado de inmunodeficiencia es variable y afecta principalmente a los linfocitos T: estos presentan una reducción en su capacidad proliferativa. La linfopenia T es común, lo cual incluye frecuentemente a los linfocitos T vírgenes y emigrantes tímicos. El repertorio de los receptores T (TCR) suele estar limitado.¹⁹ El compromiso de la inmunidad mediada por anticuerpos es variable; mayormente se presenta deficiencia de IgA y un déficit en la respuesta a antígenos polisacáridos (lo cual marca un peor pronóstico).¹⁹

Si existe compromiso celular:

- Se recomienda la indicación de quimioprofilaxis con cotrimoxazol 5 mg/kg/día trisemanal para *P. jiroveci*.
- Se contraindican las vacunas contra virus atenuados. Sin embargo, si no presenta compromiso celular (recuento de CD4 > 15 % y de 200/mm³, ausencia de infecciones oportunistas u otros signos sugestivos de deficiencia celular), estas pueden indicarse con seguridad según reportes recientes. El resto de las vacunas también pueden aplicarse, incluidas las vacunas contra COVID-19.²⁰
- Para evitar la infección por CMV (si la enfermedad es detectada en el período neonatal), suspender la lactancia materna en caso de que se constate IgG/IgM positiva en la madre.
- De requerir transfusiones de hemoderivados, estas deben ser filtradas y leucorreducidas.
- En caso de exposición al virus varicela zóster del paciente que recibe terapia de reemplazo con inmunoglobulina, se considera al paciente protegido por esta hasta 3 semanas después de la infusión intravenosa. Se recomienda aciclovir 80 mg/kg/día vía oral a partir del 7.º día posterior al contacto, durante 5-7 días.

Si existe compromiso humoral:

- Puede indicarse suplementación con inmunoglobulina intravenosa o subcutánea.
- Se sugiere, además, monitorear frecuentemente la función pulmonar, dada la alta prevalencia de alteraciones respiratorias en esta entidad (infecciones, asma, bronquiectasias, compromiso intersticial). De presentar bronquiectasias, la profilaxis trisemanal con azitromicina 5 mg/kg/día podría ser beneficiosa.¹⁹

Dada la posibilidad de enfermedad de Hirschprung y que pueden existir citopenias y malignidad (tanto citopenias autoinmunes como falla medular secundaria a acortamiento telomérico AP)⁷, se sugiere seguimiento por Gastroenterología y Hematooncología. Recientemente se ha reportado la eficacia de sirolimus en el tratamiento de citopenias inmunes en hipoplasia cartílago-pelo.²¹

El TCPH es el tratamiento curativo en caso de presentarse una deficiencia celular grave, pero, dado que el compromiso inmunológico en esta entidad es variable, la indicación del trasplante

no es absoluta como en otras entidades (como inmunodeficiencia combinada grave).¹⁹

DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS

Estas inmunodeficiencias se caracterizan por anomalías en el número de los linfocitos B y/o en su función, que conducen a una alteración en la cantidad y/o calidad de los anticuerpos. En algunas de estas entidades, pueden estar afectadas otras células del sistema inmune.

Las infecciones y gérmenes más frecuentes son los siguientes:

- Infecciones de la vía aérea superior e inferior: sinusitis, otitis, bronquitis y/o neumonía, causadas por microorganismos encapsulados, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, e infecciones en piel u otros órganos por *Staphylococcus aureus*.
- Diarrea crónica: *Giardia lamblia*.
- Lesiones gástricas: *Helicobacter pylori*.
- Meningoencefalitis: *Enterovirus*.
- Meningitis bacteriana: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, meningococo.
- Artritis: *Mycoplasma*, *Ureaplasma*.

El reemplazo con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o inmunoglobulina subcutánea (IGSC) es el pilar fundamental del tratamiento para las inmunodeficiencias mediadas por anticuerpos.

La dosis terapéutica, según distintas publicaciones, varía entre 600 y 1000 mg/kg/dosis. En caso de que el paciente presente bronquiectasias, se sugiere iniciar con dosis mayores o iguales a 800 mg/kg/dosis. La dosis óptima debe ser individualizada para cada paciente dependiendo de la evolución clínica y determinaciones residuales de inmunoglobulina G (IgG) sérica.

La IGSC se recomienda en dosis de 100 a 200 mg/kg/semana.^{7,22}

Inmunodeficiencia común variable (IDCV)

Se caracteriza por una disminución marcada de la IgG con descenso de la IgA o IgM (o de ambas) y defectos en la formación de anticuerpos específicos. Los linfocitos B están presentes en la mayoría de estos pacientes. Se manifiesta con infecciones bacterianas recurrentes, generalmente a partir de los 4 años de edad o en la vida adulta. Los pacientes pueden presentar además manifestaciones autoinmunes, enfermedad granulomatosa, linfoproliferación policlonal y compromiso de la inmunidad celular.

Tratamiento: sustitución con IGIV o IGSC.

Agamaglobulinemia

Los pacientes presentan ausencia de linfocitos B en sangre periférica, concentraciones séricas de los tres isotipos de inmunoglobulinas menores a 2 desviaciones estándar (DE) para la edad, falta de respuesta de anticuerpos e inmunidad celular conservada.

Se manifiesta con infecciones bacterianas recurrentes y susceptibilidad a enterovirus. Las primeras infecciones aparecen generalmente luego de los 6 meses de vida.

Tratamiento: sustitución con IGIV o IGSC.

Síndrome de hiper-IgM (*ver inmunodeficiencias combinadas*)

DÉFICIT DE ANTICUERPOS CON INMUNOGLOBULINAS NORMALES O ELEVADAS

Se caracteriza por presentar concentraciones séricas de inmunoglobulinas normales o elevadas, respuesta inadecuada de anticuerpos contra antígenos proteicos y polisacáridos, sin alteración de la inmunidad celular.

Tratamiento: sustitución con IGEV o IGSC.

Profilaxis antibiótica en IDCV, agamaglobulinemia, síndrome de hiper-IgM, deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales

En estas patologías no hay consenso respecto a la frecuencia y/o gravedad de las infecciones que deberían motivar la indicación de profilaxis antibiótica. No obstante, pacientes que reciben IGIV o IGSC y presentan infecciones recurrentes (2 o más neumonías en 1 año o más de 4-5 episodios de otitis media o sinusitis) pueden considerarse de elección para recibir tratamiento.

Se recomiendan las siguientes opciones terapéuticas:

- Amoxicilina: 25 mg/kg/día vía oral una o dos veces al día, dosis máxima 750 mg/día. Trimetoprima-sulfametoxazol: 5 mg/kg/día vía oral, en una o dos tomas diarias, dosis máxima 160 mg/día.
- Azitromicina: 5 mg/kg/dosis vía oral, trisemanal, dosis máxima 250 mg/dosis.^{3,4,23}

Pacientes con deficiencias predominantemente de anticuerpos y bronquiectasias

El diagnóstico precoz y el tratamiento agresivo de las infecciones pulmonares previenen o

retrasan la aparición de secuelas pulmonares como las bronquiectasias.

Es importante realizar estudios por imágenes y estudios funcionales respiratorios, en forma periódica, e indicar medidas no farmacológicas, como la kinesioterapia respiratoria.

Desde el punto de vista terapéutico, se recomienda mantener nivel sérico de IgG en valle mayor a 800 mg/dl, así como realizar cultivos de esputo y agregar antibióticos profilácticos dirigidos a la flora documentada en estos. De constatare presencia de *Pseudomonas*, considerar antibióticos inhalados.

La azitromicina, usada como quimioprofilaxis 3 veces por semana, puede mejorar la función pulmonar y disminuir las exacerbaciones pulmonares a través de su acción antiinflamatoria, además de brindar profilaxis contra el *Mycoplasma*.²⁴

Paciente con deficiencias de anticuerpos en tratamiento con IGIV ante determinadas situaciones clínicas

- Si existe un procedimiento quirúrgico programado, debe realizarse preferiblemente dentro de los 15 días posteriores a la infusión de IGIV.
- Frente a un procedimiento odontológico programado, se recomienda realizarlo preferentemente dentro de los 15 días del pasaje de la IGIV e indicar amoxicilina-clavulánico desde las 24 horas previas a las 48 horas posteriores.
- Ante un procedimiento quirúrgico de urgencia, la presencia de una herida cortante o una mordedura, si la última dosis de IGIV fue recibida hace más de 15 días, se deberá administrar una infusión extra a dosis habitual.
- Ante contacto con enfermedades infectocontagiosas, ver fecha de la última infusión de inmunoglobulina:
 - Sarampión: si la última dosis de IGIV fue recibida hace más de 15 días, se deberá administrar una infusión extra a dosis habitual.
 - Varicela: si la última dosis de IGIV fue recibida hace más de 15 días, se deberá administrar una infusión extra a dosis habitual e indicar aciclovir 80 mg/kg/día vía oral a partir del 7.º día posterior al contacto, durante 7 días, o valganciclovir 20 mg/kg/dosis 1 vez por día, 7 días.

Deficiencia selectiva de IgA

Esta inmunodeficiencia se diagnostica en pacientes mayores de 4 años con IgA sérica <7 mg/dl, valores normales de IgG e IgM, y respuesta funcional de anticuerpos normal. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y no requiere tratamiento específico ni indicación de quimioprofilaxis.

En el caso de requerir infusión de hemoderivados, se debe tener en cuenta que algunos pacientes desarrollan anticuerpos IgE anti-IgA y pueden presentar reacciones anafilácticas, por lo cual se recomienda la premedicación con antihistamínicos (difenhidramina 1 mg/kg/dosis administrado 30 minutos previos a la infusión).

DEFICIENCIAS DEL SISTEMA COMPLEMENTO

Se han descrito deficiencias genéticas en todos los componentes del sistema complemento.

En general estos pacientes presentan una predisposición a autoinmunidad e infecciones bacterianas invasivas, predominantemente a gérmenes capsulados (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*).⁷

Los pacientes afectados deben recibir profilaxis antibiótica de por vida; se recomiendan los siguientes esquemas:

- Amoxicilina: 25 mg/kg/día vía oral 1 o 2 veces al día, dosis máxima 750 mg/día.
- Penicilina: 50 000 UI/kg/día vía oral, repartido en 2 tomas diarias, dosis máxima 2 000 000 UI/día.

En pacientes alérgicos a betalactámicos, azitromicina 5 mg/kg/dosis vía oral trisemanal, dosis máxima 250 mg/dosis.

Además, se recomienda ampliar vacunación acorde a susceptibilidad microbiana. (Ver *Consenso de vacunas*).

Merece un comentario especial el déficit del inhibidor de C1 que se presenta con angioedema hereditario, enfermedad caracterizada por ataques recurrentes de edema no pruriginoso que puede afectar cualquier parte del cuerpo. La piel, el tracto gastrointestinal y la vía aérea son los sitios de afectación más frecuente. Estos ataques no responden al tratamiento con antihistamínicos y corticoides.

Existen opciones terapéuticas para el ataque agudo y para la profilaxis a corto y largo plazo. Es importante la educación del paciente acerca de la enfermedad, que le permita evitar los desencadenantes y contar con 2 dosis de

medicación disponibles en su casa.^{2,25}

Actualmente, tanto para el episodio agudo como para la profilaxis a corto plazo, está indicado y aprobado para uso en edad pediátrica el concentrado plasmático de C1 inhibidor. Se administra en forma intravenosa a una dosis de 20 UI/kg, con una dosis máxima de 1000 a 1500 UI por dosis. Además, para el episodio agudo, se autorizó en nuestro país el uso del inhibidor del receptor de bradicinina icatibant para niños mayores de 2 años de edad y de más de 12 kg de peso. Dosis: de 12 a 25 kg: 10 mg; de 26 a 40 kg: 15 mg; de 41 a 50 kg: 20 mg; de 51 a 65 kg: 25 mg; y mayores de 65 kg: 30 mg.

Ante la falta de medicación, puede usarse excepcionalmente plasma fresco (tener en cuenta que algunos pacientes con este tratamiento pueden exacerbar la sintomatología).²⁶

ENFERMEDADES CON DESREGULACIÓN INMUNITARIA

Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (FHL)

Enfermedad de herencia autosómica recesiva caracterizada por una respuesta inflamatoria excesiva, pero ineficaz debida a una hiperactivación de linfocitos y macrófagos que secretan altos niveles de citocinas inflamatorias. Esto es debido a defectos genéticos en proteínas indispensables para la citotoxicidad celular (por ejemplo, perforinas, sintaxina).

Los episodios de “fase acelerada” (HLH) se pueden desarrollar en cualquier momento y se caracterizan por la aparición de fiebre, esplenomegalia, citopenias, descenso del fibrinógeno, aumento desmedido de los triglicéridos y de la ferritina (*Tabla 2*).^{7,27,28}

Estos episodios pueden aparecer tras distintos estímulos (infecciones, vacunas) y requieren tratamiento inmunosupresor enérgico con corticoides, ciclosporina y etopósido (entre otras opciones), y profilaxis con TMS-SMX, fluconazol y IGIV o IGSC.²⁸⁻³⁰ Se recomienda iniciar rápidamente el tratamiento quimioterápico, suspender el esquema de vacunación y administrar las profilaxis recomendadas. Se debe realizar trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) lo antes posible.³¹⁻³³

Clasificación según defecto molecular

FHL 1: Defecto desconocido. Aproximadamente el 10 % de los pacientes.

FHL 2: PRF1 (10q21-22)→Deficiencia de perforinas.

TABLA 2. Criterio de linfocitosis hemofagocítica**Criterios clínicos**

Fiebre
Esplenomegalia

Criterios de laboratorio

Bicitopenia: Hb < 9 g/dl; N < 1000/mm³; plaquetas < 100 000/mm³
Hipofibrinogenemia (< 150 mg/dl) y/o hipertrigliceridemia (> 295 mg/dl)
Ferritina > 500 µg/L (> 10 000 µg/L; 96 % de especificidad)
IL2R (CD25) soluble > 2400 U/ml
Disminución o ausencia actividad de linfocitos NK

Criterios histológicos

Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglio linfático (40 %)

HB: hemoglobina; N: neutrófilos; IL2R (CD25): receptor de la interleuquina 2.

FHL 3: UNC13D (17q25)→Munc13-4.

FHL 4: STX11 (6q24)→Sintaxina 11.

FHL 5: SXTBP2 (19p13)→Munc18-2.

FHL con hipopigmentación Síndrome de Chediak-Higashi

Enfermedad caracterizada por albinismo parcial oculocutáneo (hipopigmentación de la piel, retina y pelo), asociado a neutropenia, infecciones piógenas recurrentes, diátesis hemorrágica por alteración de la función plaquetaria y compromiso neurológico progresivo. Durante la evolución, suelen desarrollarse episodios HLH, de alta mortalidad.⁷

Se recomiendan idénticas medidas que en FHL y, además, evitar el uso de ácido acetilsalicílico o ibuprofeno, u otros antiagregantes plaquetarios.

El TCPH debe ser considerado como tratamiento curativo, aunque no limita la progresión del deterioro cognitivo.^{7,30}

Síndrome de Griscelli

Tipo 1 (SG1): caracterizado por hipopigmentación y grave compromiso neurológico, sin alteraciones inmunológicas.

Tipo 2 (SG2): caracterizado por albinismo óculo-cutáneo, infecciones recurrentes virales o bacterianas y eventos de HLH.

Se recomiendan idénticas medidas que en FHL.^{7,30}

Síndrome linfoproliferativo ligado al X (XLP)

Se han descrito 2 formas: XLP1 por deficiencia de SH2D1A y XLP2 por deficiencia de XIAP.

La enfermedad está caracterizada por una inapropiada respuesta al virus Epstein-Barr, con desarrollo de HLH, linfoma, inmunodeficiencia mediada por anticuerpos y enfermedad inflamatoria intestinal.

El pronóstico es desfavorable, con elevada

mortalidad (70-80 %).

Realizado el diagnóstico, se indica suplementación con IGIV o IGSC hasta lograr tratamiento curativo con trasplante de precursores hematopoyéticos.³⁴

Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)

La enfermedad granulomatosa crónica es una enfermedad hereditaria; la forma más común es la ligada al cromosoma X, aunque existen formas de herencia autosómicas recesivas.

Se debe a un defecto en cualquiera de los cinco genes que codifican las subunidades estructurales de la fosfato dinucleótido de nicotamida y adenina (NADPH) oxidasa, enzima responsable del estallido respiratorio y la producción de radicales libres en los fagocitos, lo cual lleva a ausencia de la actividad bactericida de estos.

Se caracteriza por infecciones bacterianas (*S. aureus*, *Pseudomona sp*, gérmenes gramnegativos) y micóticas (*Candida sp*, *Aspergillus sp*) recurrentes y graves desde el primer año de vida que comprometen especialmente la piel, ganglios linfáticos, pulmones, hígado y tracto gastrointestinal, y procesos inflamatorios con formación de granulomas en múltiples tejidos (cerebro, pulmones, hígado, bazo y tracto gastrointestinal).

El tratamiento de las infecciones agudas debe ser inmediato y agresivo: antibióticos capaces de atravesar la membrana celular de los fagocitos y acumularse dentro de estos.

Iniciar la terapia empírica con al menos dos antibióticos contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Además, debe ser prolongado y continuar semanas o meses, incluso cuando haya una mejoría significativa en el índice inflamatorio y la condición clínica.³⁵

La infección fúngica más frecuente

en pacientes con EGC es la aspergilosis invasiva; esta enfermedad es la mayor causa de mortalidad. El género *Aspergillus* contiene más de 200 especies, de las cuales 9 –*Aspergillus fumigatus*, *A. nidulans*, *A. udagawae*, *A. viridinutans*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. quadrilineatus*, *A. niger* y *A. calidoustus*– han sido documentadas en pacientes con EGC y aspergilosis invasiva.³⁶

El tratamiento de sostén es la profilaxis antibacteriana y antimicótica desde el diagnóstico:

- TMP-SMX profiláctico: 5 mg/kg/día; dosis máxima: 160 mg. Todos los días.
- Itraconazol: ≥ 13 años o ≥ 50 kg: 200 mg/día; < 13 años o < 50 kg: 100 mg/día. Todos los días.³⁷

El tratamiento curativo es el trasplante de precursores hematopoyéticos, que se les ofrece a los pacientes con EGC que dispongan de un donante histoidéntico relacionado o no relacionado. Este tratamiento debería ser realizado lo antes posible, antes de la aparición de infecciones graves o enfermedades inflamatorias.³⁸

Síndrome de hiper-IgE (síndrome de Job)

El síndrome de hiper-IgE (HIES) se caracteriza por la tríada clínica clásica de abscesos fríos por estafilococo recurrentes en la piel, neumonías necrotizantes con formación de neumatoceles y elevación de la IgE en suero. Presenta, además, manifestaciones clínicas no inmunológicas que involucran el tejido conectivo, el esqueleto, la dentición y la vasculatura.³⁹

La herencia es autosómica dominante y es causado por variantes en el gen *STAT3*.^{39,40}

Se presenta con infecciones piógenas recurrentes (particularmente estafilocócicas), eccema, dismorfismo facial, alteraciones esqueléticas y dentales, formación de neumatoceles persistentes luego de una neumonía estafilocócica.

Los hallazgos inmunológicos son variables, la IgE suele estar muy elevada y la IgG, IgA e IgM, elevadas o normales. Además, pueden presentar alteración de la inmunidad celular.³⁹

En los pacientes afectados, se recomienda desde el diagnóstico profilaxis diaria para *S. aureus* con TMP-SMX, 5 mg/kg/día, en 1 o 2 tomas.

Si existe infección candidiásica recurrente, se indica profilaxis antimicótica con fluconazol 5 mg/kg/día, vía oral.

En el caso de haber desarrollado cavidades

en pulmón o episodio de infección sistémica fúngica, se indica profilaxis antimicótica con itraconazol 5 mg/kg/día, vía oral.^{39,40}

Si desarrolla bronquiectasias, considerar la colonización por *Pseudomonas*; se debería indicar tobramicina por vía inhalatoria y azitromicina por vía oral.

Si hay compromiso del compartimento B asociado a clínica, se indica suplementación con IGIV o IGSC.^{40,41}

Otras medidas

Cuidado de la piel: manejo dermatológico.

Control odontológico e higiene bucal.

Compromiso musculo-esquelético: control del metabolismo fosfo-cálcico, control de columna, osteopenia (vitamina D, etc.).³⁹

DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INNATA

Defectos en la vía interferón gamma-interleucina 12-interleucina 23 (IFN γ /IL12/IL23)

Grupo de defectos en diferentes niveles de la vía de señalización del IFN γ /IL12/IL23, que se manifiestan con infecciones por gérmenes intracelulares, particularmente micobacterias poco virulentas (bacilo de Calmette-Guérin y cepas ambientales) aunque también pueden presentar infección por *Mycobacterium tuberculosis* y *Salmonella*. Según el tipo de defecto, también se presentan con infecciones virales y fúngicas (candidiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis).⁴²

En general, el tratamiento de las infecciones micobacterianas en pacientes afectados debe ser prolongado y agresivo, que incluya múltiples fármacos, algunos por vía parenteral. Si el defecto permite la señalización vía receptor de IFN γ , se indica IFN γ subcutáneo (50 μ g/m² 3 veces/semana) como adyuvante al tratamiento.^{3,43}

Las medidas recomendadas para prevenir infecciones son las siguientes:

Micobacterias: BCG/ambientales

- No aplicar vacuna BCG.
- Consumir lácteos pasteurizados/evitar contacto con ganado.
- Profilaxis primaria: azitromicina 250 mg/dosis diaria.
- Profilaxis secundaria (luego de infección diseminada, al menos 1 año de tratamiento y paciente asintomático): claritromicina o azitromicina + etambutol 15-20 mg/kg/dosis (máximo 2,5 g).

Tuberculosis (defecto en receptor IL-12 cadena B1)

- Profilaxis posexposición: isoniazida 10-15 mg/kg/dosis (máximo 300 mg/día) 9 meses.

Salmonella (defecto en receptor IL-12 cadena B1, B2/IRF8)

- Consumir agua segura/lavado de manos.
- No convivir con reptiles.
- No comer huevos mal cocidos.
- No viajar a zonas endémicas.
- Profilaxis antibiótica solo ante eventos recurrentes, dada la creciente resistencia antibiótica: azitromicina-ciprofloxacina-levofloxacina-TMS.

Histoplasmosis/coccidioidomicosis: Profilaxis secundaria (luego de infección diseminada/compromiso meníngeo):

- Itraconazol oral 5-10 mg/kg/día en 2 dosis (máximo 200 mg).
- Fluconazol 5 mg/kg/día, en 1 dosis (máximo 200 mg).

Cándida: profilaxis secundaria:

- Fluconazol 5 mg/kg/día (máximo 200 mg) o itraconazol oral 5 mg/kg/día en 2 tomas.⁴²⁻⁴⁴

DEFECTOS DE INMUNIDAD INNATA CON MAYOR SUSCEPTIBILIDAD A PADECER INFECCIONES INVASIVAS Y BACTERIANAS PIÓGENAS

Defectos en MyD88/IRAK4

Las deficiencias de quinasa 4 asociada al receptor de la interleucina 1 (IRAK-4) y del factor de diferenciación mieloide (MyD-88) son defectos autosómicos recesivos, que se caracterizan por la alta susceptibilidad a la infección invasiva y no invasiva por bacterias grampositivas y gramnegativas.

La capacidad deteriorada para aumentar la inflamación, incluso durante las infecciones invasivas, se ha descrito desde que se informaron los primeros pacientes con deficiencias de IRAK-4 y MyD-88.

Las principales infecciones son causadas por *S. pneumoniae* y, en menor medida, por *S. aureus* y *P. aeruginosa*, generalmente antes de los 2 años de edad.

Otras bacterias gramnegativas: *Shigella sonnei*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *Salmonella enterica serovar enteritidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Moraxella catarrhalis*, *Clostridium septicum*, *Citrobacter freundii*, *Mycobacterium avium*.⁴⁵

Defectos en la activación de NFκB

Deficiencia de IKBA. Deficiencia de

NEMO (displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia ligada al X).

El NFκB es un regulador de la transcripción genética, formado por un complejo de proteínas, que se dimerizan para el normal desarrollo y función del sistema inmunológico. Tiene un rol crucial en la regulación de la supervivencia, diferenciación y proliferación celular. La disfunción NFκB subyace numerosos procesos patológicos, que incluyen compromiso de la inmunidad celular y humoral, autoinmunidad, malignidad e inflamación.

Las mutaciones de NEMO y de IKBA afectan la señalización mediada por NFκB y se presentan con inmunodeficiencia asociada a displasia ectodérmica anhidrótica.

Las principales manifestaciones clínicas son las infecciones que suelen ser graves: meningitis/encefalitis, sepsis, osteomielitis, abscesos superficiales y profundos, diarrea e infecciones del tracto respiratorio superior e inferior.

Los principales gérmenes reportados en estos pacientes:

Bacterias: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, y *S. betahemolítico del grupo A*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *Salmonella enterica serovar Typhimurium*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*.

Oportunistas: Micobacterias ambientales, *Candida albicans*, *P. jirovecii*.

Virus: herpes simple, citomegalovirus, adenovirus.

El tratamiento incluye profilaxis antibiótica y/o suplementación con IGIV o IGSC hasta trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.⁴⁶

- Inmunización completa para *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*.
- Profilaxis antibiótica: trimetoprima-sulfametoxazol 5 mg/kg/día, vía oral, todos los días.
- Macrólidos, azitromicina o claritromicina se recomienda para prevenir infecciones serias por micobacterias (NEMO).
- Suplementación con IGIV o IGSC en aquellos pacientes con alteración de la inmunidad mediada por el linfocito B.
- En algunos pacientes con deficiencia de NEMO, que padecen infecciones recurrentes por herpes simple, se recomienda la profilaxis con aciclovir 20 mg/kg/dosis cada 12 horas vía oral (máximo 400 mg).
- Tratamiento empírico precoz ante la sospecha de infección invasiva (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *H. influenzae*).

Asplenia congénita aislada

La asplenia o hipoesplenia ocurre cuando hay una pérdida de función del bazo que puede ser anatómica o funcional. La asplenia anatómica es más común, debido a la extirpación quirúrgica secundaria a un traumatismo o por motivos terapéuticos (por ejemplo, púrpura trombocitopénica inmunitaria, anemia hemolítica autoinmune, esferocitosis hereditaria) y rara vez se debe a síndromes de asplenia congénita (por ejemplo, asplenia congénita aislada, síndromes de heterotaxia).

La asplenia congénita es una entidad que con frecuencia se asocia a otras malformaciones, especialmente cardíacas (dextrocardia, transposición de grandes vasos, drenaje venoso anómalo, canal auriculoventricular).

La asplenia funcional o el hipoesplenismo pueden ser secundarios a enfermedades hematológicas (enfermedad de células falciformes, hemoglobinopatías), afecciones oncológicas (enfermedad crónica de injerto contra huésped después de alogénico trasplante de células madre hematopoyéticas), razones inmunológicas (síndrome antifosfolípido, enfermedad celíaca grave, enfermedades autoinmunes o infección por VIH no tratada).

El bazo funciona como un órgano crítico del sistema reticuloendotelial. Su función en la prevención de infecciones comprende la capacidad de desencadenar respuestas inmunitarias innatas y adaptativas a los patógenos, incluidas bacterias encapsuladas.⁴⁷

El riesgo de desarrollar una infección grave es una complicación clásica de los pacientes con asplenia o hipoesplenismo, especialmente en los primeros 5 años de vida.

Los principales microorganismos implicados son las bacterias capsuladas, especialmente *S. pneumoniae*.

Las medidas terapéuticas incluyen el tratamiento empírico precoz ante la sospecha de infección invasiva y medidas para prevenir infecciones por gérmenes capsulados:

Inmunización para *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, vacuna antigripal anual y vacunación para COVID-19 acorde a lineamientos del Ministerio.

Las opciones para la quimioprofilaxis son las siguientes:

- En < 3 años: penicilina V 125 mg cada 12 horas.
- > 3 años: penicilina V 250 mg cada 12 horas o < 10 kg 50 000 UI/kg/día o > 10 kg 100 000 UI/kg/día.

- < 5 años: amoxicilina 250 mg/día o 25 mg/kg/día 1 o 2 veces por día.
- > 5 años: amoxicilina 500 mg/día 1 o 2 veces por día.

Ante alergia a los β-láctamicos:

- En < de 5 años: azitromicina 250 mg en dosis única semanal.
- En > de 5 años: azitromicina 500 mg una vez por semana, o claritromicina 250-500 mg/día, ambos por vía oral. TMP-SMZ: 5-8 mg/kg/día. La edad a la cual se debe suspender la profilaxis antibiótica es un tema controvertido, por lo que se hace necesario individualizar los casos evaluando el riesgo-beneficio de una profilaxis prolongada.

DEFECTOS CON MAYOR SUSCEPTIBILIDAD A PADECER INFECCIONES VIRALES EVER1/TMC6 y EVER2/TMC8 (epidermodisplasia verruciforme/síndrome de WHIM: verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis)

Condición congénita en la que los pacientes muestran una disminución de la capacidad inmunológica para defenderse contra ciertos tipos de virus del papiloma humano (HPV) y erradicarlos, lo que conduce a una infección persistente y a un mayor riesgo de por vida de desarrollar displasia y malignidad cutánea.

La epidermodisplasia verruciforme (EV) es un trastorno autosómico recesivo con un fenotipo condicionado a la infección por el virus beta-HPV. Las infecciones son comunes y asintomáticas en la población general, pero en individuos con EV conducen al desarrollo de verrugas planas, pápulas o lesiones cutáneas similares a la pitiriasis versicolor, desde la infancia en adelante. Al menos la mitad de los casos de EV típica son causados por mutaciones bialélicas de pérdida de función de TMC6/EVER1 o TMC8/EVER2.⁴⁸

Medidas terapéuticas:

- Manejo de las verrugas: terapia local (crioterapia, electrocirugía, raspado, láser, ablandamiento químico), inmunoestimulantes (imiquimod), bleomicina y terapia antiviral, incluido el cidofovir tópico.
- Interferón alfa, reportado para su uso en virus del papiloma.
- Retinoides orales.
- Vacuna HPV/Gardasil 9 cepas 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (según calendario oficial).

Quimioprofilaxis con TMP-SMX 5 mg/kg/día vía oral.

Específicamente para WHIM se indica:

- Terapia de reemplazo suplementación con IGIV o IGSC.
- Manejo hematológico en caso de neutropenia asociada (G-CSF).
- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Defectos en la vía del receptor tipo Toll

Defectos genéticos que confieren al individuo afectado una mayor susceptibilidad a padecer encefalitis por el virus del herpes simple tipo 1.

Tratamiento y medidas de prevención de infecciones:

- El tratamiento con aciclovir debe iniciarse precozmente y mantenerse durante 21 días en estos pacientes. La asociación de aciclovir e interferón (IFN)-α podría ayudar a mejorar el resultado de la enfermedad en pacientes con deficiencias en la vía del receptor tipo Toll 3 (TLR3), en particular.
- Se debe considerar el monitoreo serológico para la infección por el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) en personas portadoras de mutaciones de los genes de la vía TLR3, pero sin anticuerpos anti-HSV-1 detectables en suero.⁴⁹
- En ausencia de una vacuna eficaz contra el HSV-1, el aciclovir puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en individuos con mutaciones de los genes de la vía TLR3, particularmente aquellos para quienes las pruebas serológicas para HSV-1 son negativas.⁴⁹
- El rol de los corticoides es controversial.⁴⁹

Candidiasis mucocutánea crónica

Defectos genéticos que confieren elevada susceptibilidad a padecer infecciones fúngicas: síndrome de poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED por sus siglas en inglés), síndrome de hiper-IgE, deficiencia de CARD 9, deficiencia de señalización IL-17, deficiencia STAT1 con ganancia de función).

Dentro de este grupo las deficiencias de STAT1 con ganancia de función representan la causa más frecuente de candidiasis mucocutánea crónica, que puede presentarse con un fenotipo diverso.

Dentro del compromiso infectológico, se encuentran la infección recurrente y persistente por *Candida*, las infecciones bacterianas

por *S. aureus*, infecciones virales, herpes e infecciones por micobacterias.

También pueden asociar manifestaciones autoinmunes y aneurismas.

Tratamiento y medidas de prevención de infecciones

El tratamiento de primera línea frente a una infección en curso por *Candida* es el fluconazol, seguido por itraconazol. Entre los fármacos de segunda y tercera línea, se encuentran voriconazol, equinocandinas o anfotericina liposomal. En pacientes seleccionados con enfermedad de difícil manejo, se recomienda el uso de inhibidores JAK (ruxolitinib) y se evalúa la posibilidad de ofrecerles un trasplante de precursores hematopoyéticos como tratamiento curativo, aunque esto se encuentra aún en evaluación y discusión.⁵⁰

Profilaxis:

- Fluconazol: 5 mg/kg/día, una vez al día; máximo 400 mg.
- Itraconazol: 5 mg/kg/día, 2 veces por día, máximo 200-400 mg/día.
- Voriconazol y posaconazol (como alternativa).
- Tratamiento tópico: nistatina.
- Profilaxis antibiótica: trimetoprima-sulfametoxazol 5 mg/kg/día, vía oral, todos los días.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Las enfermedades autoinflamatorias son un grupo heterogéneo de desórdenes del sistema inmune innato, caracterizados por inflamación estéril, en ausencia de autoanticuerpos patogénicos o linfocitos T autorreactivos. Son entidades con inflamación sistémica que se presentan en su mayoría en etapas tempranas de la vida con fiebre, erupciones cutáneas y un patrón específico de inflamación orgánica aséptica para cada una de ellas.⁵¹

El número de entidades descritas a la fecha se encuentra en expansión, gracias a la disponibilidad de técnicas de secuenciación génica y a su mayor índice de sospecha.

El fenotipo clínico es variable; puede existir superposición entre enfermedades autoinflamatorias, inmunodeficiencias con susceptibilidad a infección y trastornos disregulatorios.

El conocimiento de la fisiopatología involucrada es fundamental para la clasificación y elección del tratamiento, aun sin contar con un diagnóstico molecular.

Las enfermedades autoinflamatorias

monogénicas se pueden clasificar según su característica clínica dominante⁵² (por ejemplo, fiebre periódica) o su patogenia (por ejemplo, como trastornos de activación de IL-1 o NFκB).⁵³

Las medidas generales de prevención de infecciones son las mismas que para el resto de los errores innatos de la inmunidad. Cabe destacar que la mayoría de las enfermedades autoinflamatorias no asocian susceptibilidad a infecciones. Sin embargo, debe estudiarse el compartimento humoral, celular y fagocítico en cada paciente para individualizar la indicación de quimioprofilaxis según los hallazgos.

Por otro lado, además de la inmunodeficiencia intrínseca propia del defecto genético, también debemos considerar que puede haber una inmunodeficiencia secundaria al tratamiento recibido en cada caso.^{54,55}

Consideraciones especiales en tratamiento

La indicación de profilaxis antibiótica de rutina en pacientes con enfermedades autoinflamatorias bajo tratamiento inmunomodulador no es una práctica habitual. Se sugiere la vigilancia estricta de infecciones y el tratamiento enérgico, teniendo en cuenta la susceptibilidad particular a la que predispone cada tratamiento inmunosupresor.

Con respecto a la profilaxis de neumonía por *P. jirovecii*, se recomienda la vigilancia de factores de riesgo e instituir en casos de CD4+ <250 cels/mm³, luego de 1 mes de iniciado el tratamiento inmunosupresor, linfocitos totales <600 cells/mm³ o uso crónico de corticoides a alta dosis en combinación con otros agentes inmunosupresores.

MEDIDAS GENERALES DE PREVENCIÓN DE INFECCIONES Y QUIMIOPROFILAXIS EN ADULTOS CON EII

Si bien los primeros EII fueron identificados en niños, en los últimos años se han diagnosticado un número cada vez mayor en adolescentes o adultos. En estos pacientes se deberán considerar otros aspectos muy importantes, la gran mayoría de soporte del especialista. Sin embargo, se describen algunas situaciones de conocimiento general.

- Trabajo: dependiendo del grado de complicación o limitación, puede ser necesario que la elección y desarrollo del trabajo se adecuen a la afección del paciente.
- Gestión de minusvalía: asesoramiento sobre el grado de minusvalía que puede corresponder por la presencia de una enfermedad crónica

sobre todo en aquellos casos que asocian complicaciones o secuelas importantes.

- Viajes al extranjero y vacaciones: planificación y coordinación con su equipo médico que permita desplazarse fuera de su lugar habitual de tratamiento durante semanas o meses garantizando la continuidad del tratamiento, sobre todo de la terapia sustitutiva con IGIV o IGSC.
- Control de vacunas que se solicitan para viajar a algunos destinos: se evaluará en contexto de cada inmunodeficiencia.
- Deportes y pasatiempos: contribuyen a que el paciente alcance un mayor estado de normalidad.
- Nutrición: dieta balanceada, esencial para el control de infecciones. Cuidados especiales de nutrición en pacientes que asocian enfermedad inflamatoria o infecciosa intestinal o con síndrome de malabsorción.
- Apoyo psicológico: es importante establecer un diálogo permanente en el entorno familiar, con sus médicos, enfermeras o en grupos de apoyo.
- Hábitos tóxicos: máximo esfuerzo para evitarlos; el consumo de otro tipo de drogas puede suponer un factor añadido de mala evolución.
- Enfermedades autoinmunes y neoplasias: aplicar protocolos especiales para la prevención de infecciones mientras se utilizan tratamientos inmunosupresores.
- Embarazo y consejo genético: tener en cuenta que ciertos EII se transmiten a la descendencia y otros no. Solicitar asesoramiento genético para la evaluación individual de cada enfermedad.
- Fertilidad y embarazo: es un área por explorar; existen pocas guías y consejos sobre el tema. ■

REFERENCIAS

1. Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica. Medidas de prevención de infecciones y quimioprofilaxis en las inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(3):267-73.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1):66-81.
3. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1(6):573-82.
4. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(10):1462-70.
5. Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, Puck JM. Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. *J*

- Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(3):733-42.
6. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, et al. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1:15061.
 7. Sullivan KE, Stiehm R (ed). Stiehm's immune deficiencies: Inborn errors of immunity. 2nd ed. London: Academic Press; 2020. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128167687/stiehms-immune-deficiencies>
 8. Dorsey MJ, Wright NAM, Chaimowitz NS, Dávila Saldaña BJ, et al. Infections in Infants with SCID: Isolation, Infection Screening, and Prophylaxis in PIDTC Centers. *J Clin Immunol.* 2021; 41(1):38-50.
 9. Barkai G, Somech R, Stauber T, Barzilai A, Greenberger S. Bacille Calmette-Guerin (BCG) complications in children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Infect Dis (Lond).* 2019; 51(8):585-92.
 10. Cocchi N, Jacobsen E M, Hoenig M, Schulz A, Schuetz C. BCG Disease in SCID: Three Decades of Experience in a Pediatric Transplant Center. *J Clin Immunol.* 2022; 42(1):195-8.
 11. Ferrua F, Galimberti E, Courteille V, Slatter MA, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CD40 ligand deficiency: Results from an EBMT/ESID-IEWP-SCETIDE-PIDTC study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(6):2238-53.
 12. Leven EA, Maffucci P, Ochs HD, Scholl PR, et al. Hyper IgM Syndrome: a Report from the USIDNET Registry. *J Clin Immunol.* 2016; 36(5):490-501.
 13. Cirillo E, Polizzi A, Soresina A, Prencipe R, et al. Progressive Depletion of B and T Lymphocytes in Patients with Ataxia Telangiectasia: Results of the Italian Primary Immunodeficiency Network. *J Clin Immunol.* 2022; 42(4):783-97.
 14. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr.* 1994; 125(6 Pt 1):876-85.
 15. Cavannaugh C, Ochs HD, Buchbinder D. Diagnosis and clinical management of Wiskott-Aldrich syndrome: current and emerging techniques. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022; 18(6):609-23.
 16. Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. *Br J Haematol.* 2019; 18(4):647-55.
 17. Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol.* 2018; 38(1):13-27.
 18. Stadler P, Renner ED, Milner J, Wollenberg A. Inborn Error of Immunity or Atopic Dermatitis: When to be Concerned and How to Investigate. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(4):1501-7.
 19. Vakkilainen S, Taskinen M, Mäkitie O. Immunodeficiency in cartilage-hair hypoplasia: Pathogenesis, clinical course and management. *Scand J Immunol.* 2020; 92(4):e12913.
 20. Vakkilainen S, Kleino L, Honkanen J, Salo H, et al. The Safety and Efficacy of Live Viral Vaccines in Patients With Cartilage-Hair Hypoplasia. *Front Immunol.* 2020; 11:2020.
 21. Del Borrello G, Miano M, Micalizzi C, Lupia M, et al. Sirolimus Restores Erythropoiesis and Controls Immune Dysregulation in a Child With Cartilage-Hair Hypoplasia: A Case Report. *Front Immunol.* 2022; 13:893000.
 22. Rezaei N, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Ochs HD. Indications and safety of intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011; 7(3):301-16.
 23. Pérez E, Bonilla FA, Orange JS, Ballou M. Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and Management. *Front Immunol.* 2017; 8:586.
 24. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, Lougaris V, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(2):584-93. e7.
 25. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022; 77(7):1961-90.
 26. Vazquez DO, Josviack DO, Fantini CA, Fili N, et al. Consenso Argentino de diagnóstico y tratamiento del Angioedema Hereditario. *Rev Alerg Mex.* 2021; 68(Suppl 2):s1-22.
 27. Erker C, Harker-murray P, Talano J. Usual and Unusual Manifestations of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64(1):91-109.
 28. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(5):1186-205.e1-78.
 29. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, et al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. *Crit Care Med.* 2022; 50(5):860-72.
 30. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, Hines M, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: Consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(5):1508-17.
 31. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(3):309-18.
 32. Cetica V, Sieni E, Pende F, Danesino C, et al. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(1):188-96.
 33. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48(2):124-31.
 34. Zhang K, Wakefield E, Marsh R, Adam MP, et al. Lymphoproliferative Disease, X-Linked. 2004 Feb 27 [updated 2016 Jun 30]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, et al. (eds). Gene Reviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
 35. Roos D. Chronic granulomatous disease. *Br Med Bull.* 2016; 118(1):50-63.
 36. Sugui JA, Peterson SW, Clark LP, Nardone G, et al. *Aspergillus tanneri* sp. nov., a new pathogen that causes invasive disease refractory to antifungal therapy. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(10):3309-17.
 37. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003; 348(24):2416-22.
 38. Åhlin A, Fugeläng J, de Boer M, Ringden O, et al. Chronic granulomatous disease – haematopoietic stem cell transplantation versus conventional treatment. *Acta Paediatr.* 2013; 102(11):1087-94.
 39. Puck JM, Holland SM. Hyper IgE Syndrome (STAT3 Defect). In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds). Stiehm's Immune Deficiencies. London: Elsevier; 2014. Págs.253-65.
 40. Flinn AM, Cant A, Leahy TR, Butler KM, Gennery AR. Autosomal Dominant Hyper IgE Syndrome –Treatment Strategies and Clinical Outcomes. *J Clin Immunol.* 2016; 36(2):107-9.

41. Freeman AF, Olivier KN. Hyper-IgE Syndromes and the Lung. *Clin Chest Med*. 2016; 37(3):557-67.
42. Rosenzweig S, Holland S. Macrophage Defects. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds). *Stiehm's Immune Deficiencies*. London: Elsevier; 2014. Págs.649-61.
43. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol*. 2014; 26(6):454-70.
44. MacFadden DR, Bogoch II, Andrews JR. Advances in diagnosis, treatment, and prevention of invasive *Salmonella* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29(5):453-8.
45. Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or I κ B α deficiency. *Clin Microbiol Rev*. 2011; 24(3):490-7.
46. McDonald D, Geha RS. Human Immunodeficiencies Resulting from Defective NF- κ B Activation. In Sullivan KE, Stiehm ER (eds). *Stiehm's Immune Deficiencies*. London: Elsevier; 2014. Págs.665-84.
47. Lee GM. Preventing infections in children and adults with asplenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020; 2020(1):328-35.
48. de Jon SJ, Imahorn E, Itin P, Uitto J, et al. Epidermodysplasia verruciformis: Inborn errors of immunity to human beta-papillomaviruses. *Front Microbiol*. 2018; 9:1222.
49. Boisson B, Zhang SY, Casanova JL, Puel A. Inherited disorders of TLR, IL-1R, and NF κ B immunity. In: Sullivan KE, Stiehm R (ed). *Stiehm's immune deficiencies: Inborn errors of immunity*. 2nd ed. London: Academic Press; 2020. Págs.869-83.
50. Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 2016; 127(25):3154-64.
51. Montealegre Sanchez GA, Almeida de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger sensing and cytokine dysregulation. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013; 39(4):701-34.
52. Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol*. 2013; 147(3):155-74.
53. Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(4):222-37.
54. Gedik KC, Lamot L, Romano M, Demirkaya E, et al. The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/ American College of Rheumatology points to consider for diagnosis and management of autoinflammatory type I interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81(5):601-13.
55. Romano M, Arici ZS, Piskin D, Alehashemi S, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis, Management and Monitoring of the Interleukin-1 Mediated Autoinflammatory Diseases: Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, Mevalonate Kinase Deficiency, and Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81(7):907-21.

**Sociedad Argentina
de Pediatría**



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor